

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1976 - N° 308

L'ŒDEME ANGIONEUROTIQUE HEREDITAIRE
A propos de deux observations personnelles

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 12 Juillet 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Anne-Marie LACORRE-COUSSY

née le 18 Avril 1948

à BRON (Rhône)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1976 - N° 308

L'ŒDEME ANGIONEUROTIQUE HEREDITAIRE

A propos de deux observations personnelles

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 12 Juillet 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Anne-Marie LACORRE-COUSSY

née le 18 Avril 1948

à BRON (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

U. E. R. ALEXIS-CARRÉ

Année 1971 - N° 28

L'ŒDÈME ANGIONEUROTIQUE HÉRÉDITAIRE

A propos de deux observations personnelles



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 12 Juillet 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Anne-Marie LACORRE-COUSY

née le 18 Avril 1948

à BRON (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
=====

Président de l'Université : Mr le Pr D. GERMAIN
Premier Vice-Président : Mr le Pr E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : Mr P. PONCET, Maître Assistant
Troisième Vice-Président : Mr H. BONNET, Etudiant.
Secrétaire Général : Mr J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

Médecine - GRANGE-BLANCHE - Directeur : Mr le Pr B. SALLE
ALEXIS-CARREL - Directeur : Mr le Pr C. GIROD
SUD-OUEST - Directeur : Mr le Pr J.M. ROBERT
LYON-NORD - Directeur : Mr le Pr J.P. GARIN.

Biologie Humaine : Mr le Pr J.C. CZYBA

Techniques de Réadaptation : Mr A. MORGON, maître de Conférences agrégé

Sciences Pharmaceutiques : Mr le Pr L. ODDOUX

Sciences Odontologiques : Mr le Dr R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive : Mr A. MILLON, Professeur d'E.P.S.

Mathématiques : Mr le Pr H. BUCHWALTER

Physique : Mr le Pr R. UZAN

Chimie et Biochimie : Mr le Pr J. HUET

Sciences de la Nature : Mr le Pr J. BRUN

Sciences Physiologiques : Mr R. FONTANGES, Maître de Conférences agrégé

Observatoire de LYON : Mr le Pr J.H. BIGAY

Physique Nucléaire : Mr le Pr A. SARAZIN

Mécanique : Mr le Pr J. MATHIEU

I.U.T. n° 1 : Mr le Pr B. POUIYET

I.U.T. n° 2 : Mr J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

A MES PARENTS,

Avec toute mon affection et ma profonde reconnaissance.

Examineurs de la Thèse :

A MA GRÂCE LAURE,

Président : Monsieur le Professeur J. MOTIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur Agrégé J.P. NEIDHARDT

Monsieur le Professeur Agrégé P. BOULETREAU

A MA SŒUR,

Monsieur le Professeur Agrégé H. PERROT

A MON BEAU-PÈRE,

Monsieur le Docteur F. BERTHOUX

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUTS MES AMIS.

A MES PARENTS,

Avec toute mon affection et ma profonde reconnaissance.

A MA GRAND-MERE,

A MES GRAND - PARENTS,

A MA SOEUR,

A MON BEAU-FRERE,

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. MOTIN

qui a bien voulu me faire l'honneur de présider cette thèse.

En témoignage de tout ce que j'ai acquis auprès de lui et de son équipe.

Qu'il trouve ici l'expression de notre très respectueuse gratitude et l'assurance de notre profonde estime.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY :

Monsieur le Professeur Agrégé J.P. NEIDHARDT

Nous n'avons jamais eu le plaisir de travailler sous sa direction, mais nous admirons la qualité et l'étendue de ses connaissances, son exceptionnelle maîtrise chirurgicale et la cordialité de son accueil.

Nous sommes très heureuse de l'avoir parmi nos juges.

Nous lui exprimons l'assurance de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Agrégé P. BOULETREAU

*Dont l'enseignement et les conseils
prodigués ont toujours été précieux.*

*En témoignage de ma respectueuse
admiration.*

Monsieur le Professeur Agrégé H. PERROT

*Bien que nous n'ayons jamais eu le privilège
d'être son élève, nous le remercions du
grand honneur qu'il nous fait en acceptant
de juger ce travail que nous confions à son
indulgence.*

En hommage de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur BERTHOUX,

*Ses conseils ont été précieux pour
l'élaboration et la rédaction de ce
Travail. Qu'il en soit remercié.*

Avec toute mon admiration.

- HISTORIQUE -

L'Oedème Angioneurotique Héréditaire est une affection rare, dont les premières manifestations cliniques ont cependant déjà été décrites au siècle dernier (Milton-1796; Quincke - 1882; cités par Austen et ses collaborateurs en 1968).

. En 1882, QUINCKE reconnaît l'oedème sous-épithélial aigu cutané comme une entité clinique distincte, et note une parenté nosologique avec l'urticaire. Pensant qu'il existait une altération permanente des capacités de transsudation des parois vasculaires liée à une influence nerveuse il parla de *névrose vasculaire familiale*.

C'est ainsi que tous les types d'oedème angioneurotique furent appelés dès lors MALADIE DE QUINCKE, mais aussi angiooedème ou oedème aigu circonscrit.

. En 1888, W. OSLER mis l'accent sur une forme Héréditaire rare de l'Angiooedème :

- il rapporta l'Histoire d'une famille de 22 membres atteints sur 5 générations, dont 2 membres sont décédés d'Oedème laryngé. Il en fait une remarquable description clinique soulignant d'emblée son caractère HEREDITAIRE et sa GRAVITE, ainsi que la récurrence en cycles réguliers. Périodicité des crises que signale à nouveau COLLINS en 1892.

. D'autres soulignent la prédisposition des sujets à mourir d'oedème laryngé (Fritz - 1893; Griffith - 1902).

. 1904 est l'année où pour la première fois on mentionne l'atteinte des muqueuses digestives par l'oedème; cela à la suite d'une biopsie gastrique pratiquée par erreur au cours d'un syndrome douloureux abdominal (MORRIS).

Néanmoins, il faudra attendre près de 75 ans pour trouver une explication rationnelle à cette maladie :

2 grandes dates vont marquer une étape importante dans l'étude physiopathologique de l'Oedème angioneurotique héréditaire (O A H) :

- 1962 avec les travaux de LANDERMAN et ses collaborateurs qui remarquèrent que les patients atteints d'O A H avaient une quantité moindre d'inhibiteur plasmatique de la Kallikréine (enzyme capable d'agir sur la perméabilité vasculaire et de libérer des kinines).

- 1963 surtout, V. Donaldson et R. Evans ayant démontré que l'affection était due à l'absence héréditaire d'inhibiteur plasmatique de la C1 estérase premier composant du complément.

- Un peu plus tard, ROSEN et ses collaborateurs mirent en évidence l'existence de 2 variantes génétiques de la maladie (1965) :

+ O A H avec taux bas ou nul d'inhibiteur de la C1 estérase (C1sINA)

+ O A H avec taux normal voir élevé d'un inhibiteur de la C1 estérase anormal car non fonctionnel et qu'il nomma "*variante génétique rare*".

- Citons enfin Arnoldsson et ses collaborateurs, Granerus et collaborateurs qui notèrent une modification du métabolisme de l'Histamine chez des sujets atteints d'O A H (sujets O A H). (1967)

Telles sont les grandes étapes qui ont permis une meilleure compréhension de cette maladie rare, mais au fort pourcentage de mortalité :

22 % avant 40 ans par oedème glottique.

- Notre étude a pour but, à propos de 2 Observations personnelles, de faire une mise au point sur les connaissances actuelles, tant physiopathologiques que thérapeutiques.

- oOo -

— ETUDE CLINIQUE —

ETUDE CLINIQUE

A - CARACTERES ETIOLOGIQUES

- a) Répartition selon l'âge
- b) Répartition selon le sexe

B - MODES DE DEBUT - DESCRIPTION CLINIQUE

- a) Facteurs prédisposants - Observations
- b) Symptomatologie
 - 1) Prodromes
 - 2) Symptomes
 - 3) Durée et fréquence des crises
 - 4) Gravité de pronostic

C - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

C'est à W. Osler, en 1888, que nous devons une description clinique complète de l'Oedème Angioneurotique Héréditaire, affection rare, grave, dont la symptomatologie est caractérisée par des poussées oedémateuses localisées, sous-cutanées ou muqueuses.

Etude analytique et synthétique : elle va porter sur les caractères étiologiques, les modes de début, les aspects cliniques et l'évolution de l'O A H.

A - CARACTERES ETIOLOGIQUES :

a) Répartition selon l'âge :

. Les premières manifestations se situent en général dans l'enfance, entre 5 et 15 ans, mais peuvent également se rencontrer plus tôt, vers 9 mois, ou plus tard après 20 ans.

Pour nos 2 malades -les 2 soeurs- le début des troubles se situe dans la 2ième décennie.

. Notre première malade (n° 1), Madame M.A. Ca...., est suivie dans le Service du Professeur MOTIN, depuis 1969. Elle avait 21 ans lors des premières manifestations cliniques, et 35 ans lorsque le diagnostic exact de l'affection fut porté. Elle a aujourd'hui 38 ans.

. Une enquête familiale ayant été effectuée, nous savons :

- que la soeur de notre précédente malade, Madame M.N. Cl...., de 5 ans sa cadette, était également porteuse de la tare. Néanmoins, les premiers symptômes cliniques sérieux ayant nécessité une hospitalisation, ne se manifestèrent qu'à l'âge de 35 ans. Il s'agit de notre malade n° 2.

- que la fille de notre même malade, âgée de 10 ans, également porteuse de l'anomalie héréditaire d'une des fractions du complément, présente déjà des manifestations cliniques à minima.

b) Répartition selon le sexe :

. Phillips et Barrow, en 1922, suggèrent une hérédité de type mendélien dominant.

. Des études pratiquées sur des familles entières, ont montré que l'O A H se transmettant sur un mode autosomique dominant, affectant des sujets hétérozygotes et des familles entières. Cette transmission est directe, c'est-à-dire, si l'un des membres de la famille échappe à la maladie, sa descendance sera protégée. Les femmes peuvent transmettre la maladie car il ne s'agit pas d'une hérédité liée au sexe.

Les 2 sexes sont atteints de manière égale :

- l'un des parents est obligatoirement porteur de la tare.

- dans une fratrie, le pourcentage des sujets atteints serait de l'ordre de 50 % environ.

Dans la famille que nous avons étudiée, la tare, liée à une anomalie du complément sérique, n'a atteint jusque là que des personnes du sexe féminin :

au nombre de TROIS comme nous venons de le voir, il semble qu'il faille ajouter la mère de nos 2 patientes, probablement porteuse de la tare, car décédée à l'âge de 32 ans d'un oedème de la glotte, après avoir subi 2 trachéotomies, et leur grand'mère maternelle, qui serait, elle aussi décédée d'un oedème de la glotte.

Une troisième soeur et ses 2 fils, ainsi que la branche paternelle sont épargnés.

La notion de tare liée aux groupes sanguins, plus particulièrement au groupe O Rhésus négatif, mentionnée par le Pr LAGRUE, n'a pas fait l'objet d'études approfondies dans la littérature.

Malheureusement, c'est un point de détail que nous n'avons pas vérifié chez nos malades.

Enfin, deux constatations ont leur importance :

. Des cas isolés, sans notion d'atteinte familiale sont peut être le fait de *MUTATIONS*, occasionnant ainsi le point de départ de nouvelles générations familiales de la maladie, ou bien le fait de formes jusque là cliniquement latentes.

. La tare biologique peut exister, dans les familles atteintes, en dehors de toute symptomatologie clinique.

B - MODES DE DEBUT - DESCRIPTION CLINIQUE :

a) Les facteurs prédisposants

Nous retrouvons dans nos deux observations la plupart des facteurs prédisposants ou précipitants décrits classiquement au cours de l' O A H.

Observation n° 1 -

Il s'agit d'une jeune femme, Madame M.A. Ca...., âgée de 38 ans, dont l'histoire clinique débute à l'âge de 21 ans par un syndrome douloureux abdominal pseudo-appendiculaire, ayant fait l'objet d'une intervention. Celle-ci révéla la présence d'une ASCITE SEREUSE importante, supérieure à 1 l., un aspect congestif du grêle, sans adénite, et un appendice sain qui ne fut pas enlevé.

A 23 ans, pendant une grossesse, elle présente un oedème du visage qui disparaît après l'accouchement.

. Un an après, réapparition de 3 à 4 épisodes oedémateux d'abord localisés à la face, atteignant secondairement les voies aériennes supérieures, entraînant une dyspnée laryngée aiguë.

Une exploration allergologique est alors entreprise en milieu hospitalier où elle séjourne une huitaine de jours. Découverte d'une allergie streptococcique et aux dérivés salicylés; on entreprend alors une désensibilisation.

. A 30 ans, faisant suite à l'ablation d'une dent de sagesse, sous anesthésie locale (à base de procaine semble-t-il), oedème laryngé majeur avec asphyxie nécessitant une trachéotomie en urgence (+++).

. Huit mois après, nouvelle récurrence de l'atteinte laryngée précédée d'un oedème des membres supérieurs et du visage. Une hospitalisation de 48 heures s'impose avec Intubation. On ne retrouve pas de cause précise, si ce n'est peut être la poursuite de la désensibilisation et le passage à une dose plus forte d'allergène.

Son existence alors, entre 31 et 35 ans, n'est qu'une suite d'hospitalisations, marquée par la présence de 2 types de symptômes :

- des douleurs abdominales à type de coliques avec des épisodes diarrhéiques.

- des oedèmes de la face et des cuisses.

- des oedèmes glottiques ayant nécessité 5 nouvelles intubations.

On retrouve fréquemment la notion de *traumatisme ou de choc* (chute à ski, choc contre une machine à coudre, ou provoqué par un ballon lancé violemment) *de fatigue, d'émotion* également (une véritable névrose d'angoisse s'étant installée), *d'équilibre hormonal* avec la relation entre crises oedémateuses et périodes menstruelles.

. Depuis 1 an 1/2 environ, l'état général de notre malade est excellent. Sous traitement régulier depuis 3 ans, les douleurs abdominales, les oedèmes du visage et de la lèvre ont disparu, même sous des traumatismes relativement importants.

La fille unique de notre patiente, âgée de 10 ans, présente depuis 2 à 3 années des manifestations oedémateuses au niveau des membres supérieurs, cédant rapidement, des douleurs abdominales avec diarrhée, et récemment un syndrome pseudo-appendiculaire pour lequel elle a été opérée. On a trouvé, ici aussi, une ascite séreuse, l'appendice était sain. Elle n'a pas encore manifesté d'atteinte laryngée.

Observation n° 2 -

Notre deuxième malade, Madame M.N. Cl..., âgée de 35 ans, soeur de la première est adressée une première fois, à la fin de l'année dernière, dans le service du Professeur MOTIN, pour une dyspnée laryngée, rapidement régressive sous traitement "spécifique".

Depuis un an environ, sont par ailleurs apparus :

- des oedèmes plus ou moins douloureux des membres supérieurs.

- des douleurs abdominales à type de colique, un épisode douloureux s'étant terminé par une appendicectomie (l'aspect congestif du grêle et de l'appendice, présence d'une ascite, évaluée à 300 cc étant là aussi évocateurs).

- des oedèmes de la face consécutifs à une extraction dentaire.

. Elle revient un mois après, pour un syndrome douloureux abdominal cédant sous traitement identique.

Cette jeune femme est par ailleurs porteuse d'un eczéma prédominant aux mains et au visage, évoluant par poussées, d'un corryza saisonnier, en cours de désensibilisation, d'un asthme précédé depuis de longues années par des épisodes dyspnéiques, donc malgré tout, existence d'une compasante allergique.

Mère d'un enfant, un garçon, celui-ci n'est pas porteur de la tare biologique, il ne se plaint que de "rhume des foins".

. A la lumière de ces 2 observations, nous constatons que les crises sont, sinon toutes les fois, du moins souvent, déclanchées par des facteurs très divers, mais d'une similitude frappante avec les données de la littérature, à savoir :

. un traumatisme physique, un choc aussi minime soit-il; insistons surtout sur le risque que comporte toute intervention chirurgicale buccale, extraction dentaire ou pharyngée, amygdalectomie par exemple.

. une pression prolongée, un effort physique.

. émotion et choc psychologique semblent jouer un rôle certain.

On retrouve souvent chez les femmes, une relation entre les crises et les périodes menstruelles : Cameron le souligne :

- soit aggravation en période prémenstruelle (cas de notre malade n° 1).

- soit amélioration au moment de la puberté ou de la ménopause.

. La grossesse peut être un facteur aggravant (malade n° 1) ou bénéfique sur les crises.

. Le froid, ou à l'opposé, la chaleur, peuvent causer des oedèmes.

. Enfin, l'une des caractéristiques essentielles de l'O A H, est l'absence d'étiologie allergique, c'est-à-dire d'hypersensibilité spécifique à des antigènes capables de provoquer l'apparition d'anticorps particuliers spécifiques.

Les tests allergologiques cutanés courants étant toujours négatifs :

Nos 2 malades sont, à ce sujet une exception, car, porteuses semble-t-il d'une hypersensibilité spécifique, (pollen - dérivés salicyliques...), - les IgE n'ont cependant pas été dosées -, cette composante inhabituelle a longtemps fait errer le diagnostic.

On peut se demander, par ailleurs, dans quelle mesure les désensibilisations entreprises, ne sont pas un facteur aggravant des crises - par activation du facteur contact ? - ; à plusieurs reprises, nous avons pu noter une recrudescence des manifestations oedémateuses pendant les périodes de désensibilisation.

b) Symptomatologie :

1) Les prodromes :

. D'une manière générale, la crise est précédée de signes annonciateurs, que ce soit une sensation de tension, un engourdissement localisé du tissu sous-cutané, une sensation de gonflement laryngé,...; parfois douleur ou érythème dans la zone prédisposée à l'oedème.

. Malheureusement, la survenue peut être soudaine et l'évolution rapide : mort brutale par asphyxie en cas d'oedème laryngé.

. Enfin, les syndrômes subjectifs, s'ils existent, sont variables eux aussi :

- bouffées de chaleur ou tendance lipothymique (n° 1)

- parfois tristesse ou irritabilité, mais très souvent composante anxieuse (Nos 1 et 2)

2) Les symptômes proprement dits :

Ils sont de 2 ordres :

- cutanés

- et muqueux.

2a) Les manifestations cutanées

Sont classiquement les premières en date; il s'agit d'un oedème de Quincke qui se caractérise par l'aspect suivant :

. Oedème blanc, se prolongeant en périphérie avec le tissu avoisinant. Dur, il ne prend pas le godet. Il n'est pas prurigineux. Indolore et non inflammatoire, il ne s'accompagne pas de prurit.

Il peut rester localisé à un endroit précis du corps en s'étendant à la région avoisinante, ou toucher simultanément plusieurs zones à la fois.

Chaque sujet possède une zone préférentielle :

- Le visage (oeil, lèvre supérieure), les membres supérieurs (avant-bras gauche, face antérieure), pour nos malades n° 1 et n° 2.

- de dos (malade n° 1)

- les membres inférieurs (malade n° 2)

Mais toutes les localisations sont possibles. Elles peuvent être différentes suivant les personnes et les familles.

Il n'y a pas d'heure dans la survenue de l'oedème : cela peut être la journée, comme la nuit.

Forme et taille sont variables. L'infiltration est diffuse et assez molle, si elle reste localisée à l'hypoderme, mais devient dure et circonscrite si elle atteint le derme.

L'aspect de la peau qui est le siège de l'oedème est blanchâtre. Il se développe brusquement, atteint son maximum en quelques heures et peut durer 2 à 4 jours, pour disparaître progressivement sans laisser de traces.

2b) Les manifestations muqueuses :

- Apparaissent après quelques années d'évolution, mais peuvent être un mode de révélation de la maladie (malade n° 1).

—) Localisation de l'Oedème sous-muqueux au tractus digestif :

C'est à Quinke, le premier, que nous devons l'Hypothèse d'une atteinte de la sous-muqueuse digestive.

Puis MORRIS, en 1904, en apporta la démonstration pratique par l'examen microscopique d'un morceau de muqueuse gastrique recueilli après biopsie gastrique pratiquée au cours d'une crise d'O A H.

Ce tissu montra un important oedème muqueux, non inflammatoire.

LUNDBAECK (cité par LANDERMAN) observa également en gastroscopie, un oedème de la muqueuse gastrique avec hyperhémie, chez un sujet en crise. Tout le tractus digestif peut être affecté par l'Oedème, que ce soit la muqueuse gastrique, duodénale, jéjunale, iléale, mais aussi colique.

. Le type de douleurs le plus fréquemment rencontré sont des coliques paroxystiques, accompagnées de nausées, voire de vomissements alimentaires puis bilieux, parfois cause d'une déshydratation extra-cellulaire.

Elles surviennent sur un fond douloureux permanent, avec une sensibilité abdominale diffuse.

Il est fréquent, devant un syndrome abdominal isolé, pseudo-occlusif ou douloureux, que l'on soit amené à porter des *indications chirurgicales abusives*; bon nombre de malades furent opérés par erreur. (HARRINGTON-BARNETT).

Nos deux malades, et la fille de l'une d'elles, en sont un exemple significatif.

. Les laparotomies pratiquées ont permis de montrer l'existence d'une quantité souvent importante de liquide dans la cavité péritonéale :

- plus d'un litre pour notre malade n° 1

- 300 cc environ pour notre malade n° 2

un péristaltisme important; et des oedèmes localisés de l'intestin.

. LANDERMAN décrivit (1962) les images radiologiques de transits gastro-duodénaux pratiqués en période de crise. Elles révèlent :

- une perte du relief muqueux intestinal.

- des lacunes multiples, disséminées le long de l'iléon et du colon ascendant.

- une distension de l'anse intestinale.

- ainsi qu'un épaissement du tractus intestinal.

. Ces crises douloureuses abdominales régressent au bout de 2 à 3 jours, précédés souvent d'une débacle diarrhéique. Elles sont également caractérisées par leur *caractère récidivant* (++) , l'*aspect brutal de leur début*, permettant en cela de faire une analogie avec l'oedème glottique.

—) *Localisation de l'oedème aux muqueuses pharyngo - laryngées :*

. Elle est de loin la cause la plus fréquente de mortalité au cours de l'oedème angioneurotique héréditaire.

. Le tableau peut être celui d'une *asphyxie aigüe rapidement mortelle*, avant tout geste thérapeutique, cas encore trop fréquent, ou bien nécessitant une trachéotomie en catastrophe (malade n° 1), soit des intubations itératives (malade n° 1).

. Heureusement, la plupart du temps, l'oedème laryngé fait suite à une atteinte faciale, cutanée tout d'abord, s'étendant progressivement à la région buccale, palatine, voire pharyngée, - donc susceptible d'une *thérapeutique préventive* :

- Hospitalisation en milieu spécialisé permettant une intervention rapide si nécessaire : Intubation ou trachéotomie.

. Enfin, il peut ne s'agir que d'une sensation de gêne, d'obstacle au niveau de la face antérieure du cou, trouble de la phonation ou de la déglutition (symptômes retrouvés également chez nos 2 malades), à ne jamais négliger cependant, car souvent annonciateurs d'une crise oedémateuse plus grave. Ce fait, bien connu des malades en général, et de nos 2 patientes en particulier, est générateur à juste titre d'angoisse ou d'agitation.

. L'examen de la gorge permet d'observer - cela fut le cas pour nos 2 malades - , un oedème de la luette, des amygdales, des piliers, mais aussi de l'épiglotte et replis glosso-épiglottiques, voire de la langue.

Les cordes vocales sont fréquemment infiltrées par l'oedème (GRIFFITH), nous l'avons constaté une fois.

La muqueuse est tout d'abord rouge, gonflée, puis devient rose, translucide.

Il n'y a, fait important, aucun caractère inflammatoire (+++).

—) *Les autres localisations :*

- L'atteinte du tractus urinaire est beaucoup plus rare. Elle se manifeste par :

- Une rétention urinaire (une fois notée par le Pr Lagrue)

- Des douleurs intenses (Juhlin et Michaelsson)

- La pollakiurie et les brûlures mictionnelles observées chez notre 2ème malade n'en sont elles pas une manifestation ?

- Oedème vaginal et utérin, enfin ont été notés.

3) *Durée et fréquence des crises :*

- Elles peuvent durer 12 heures à 4-5 jours, en moyenne 24 à 48 heures.

Chez nos 2 malades, la durée moyenne est de 2 jours.

- La fréquence varie avec chaque individu, voire chez le même sujet, mais aussi avec les périodes de la vie, particulièrement chez la femme. (influence des cycles menstruels, des grossesses, de la ménopause).
- On ne note pas de périodicité régulière dans la survenue des crises (malades n° 1 et 2), mais peut-on parler de périodicité quand on connaît la variété des facteurs précipitants ou favorisant la survenue d'une crise.
- W. Osler et Collins mentionnèrent les premiers la périodicité des crises; elle fut retrouvée chez certains malades (Pr Lagrue)

4) *Gravité du pronostic :*

La gravité du pronostic, 22 % de mortalité entre 30-35 ans, l'oedème angioneurotique héréditaire le doit à sa localisation laryngée et le risque d'asphyxie brutale que fait encourir l'oedème de la glotte.

C) *LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :*

L'oedème angioneurotique héréditaire est une entité distincte, de *mécanisme non immunologique*, et qui se différencie par l'étiologie, le pronostic et le traitement, de l'oedème angioneurotique sporadique, non familial dont l'étiopathogénie la plus classique est :

—) *l'allergie*, c'est-à-dire l'hypersensibilité spécifique à des antigènes capables de provoquer l'apparition d'anticorps particuliers ou IgE, donc ne faisant pas intervenir un mécanisme d'hypersensibilité immédiate et dont la traduction peut prendre des aspects variés :

- choc anaphylactique
- urticaire
- asthme bronchique
- oedème de Quincke localisé.

—) mais également l'action de facteurs *NON IMMUNOLOGIQUES et variés* : les *toxiques histamino-libérateurs*, dont les plus habituels sont : la Morphine, le Codéine, la polymyxine B, la D. Tubocurarine, l'Aspirine; les *traumatismes tissulaires*.

* En fait, l'oedème angio neurotique héréditaire (OAH) se distingue de l'oedème de Quincke non familial, par :

- Son caractère *héréditaire* selon un mode autosomique dominant à pénétrance variable.

- L'absence d'inhibiteur de la C1 estérase (ou la présence d'une protéine inhibitrice anormale), qui fait qu'il n'y a pas mise en oeuvre des mécanismes de contrôle qui bloquent normalement la libération des kinines vaso-actives et donc l'extension des oedèmes.

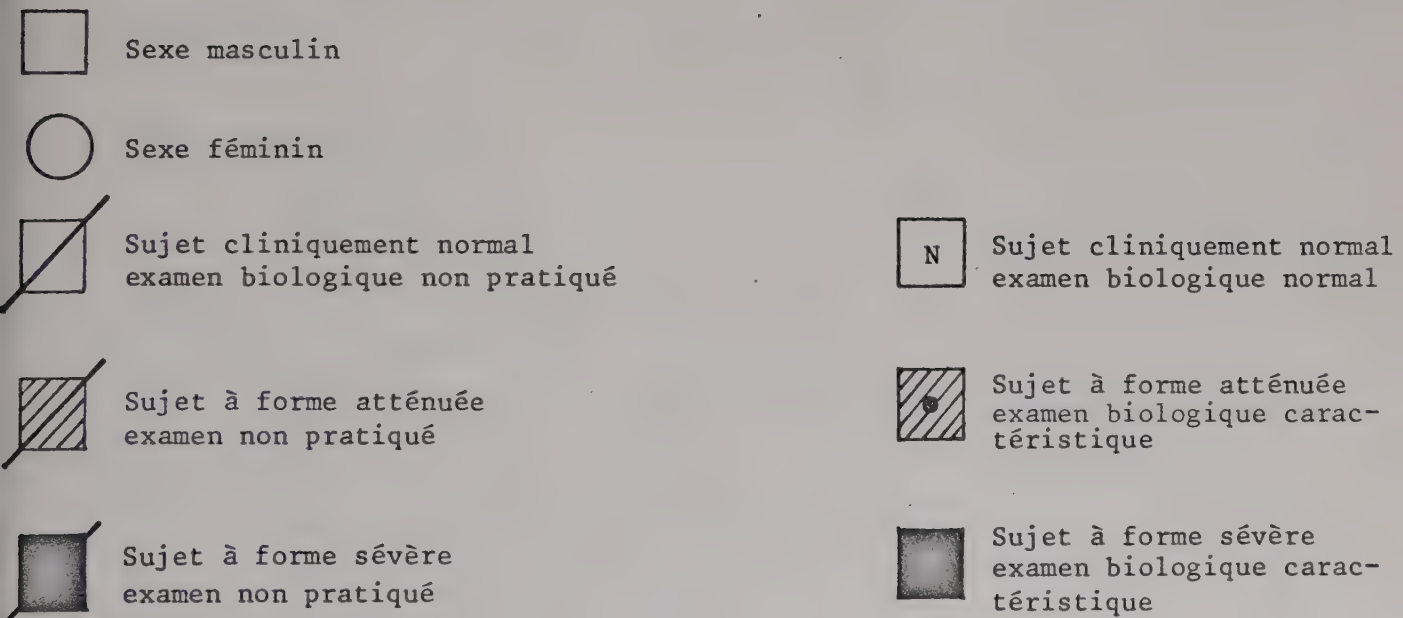
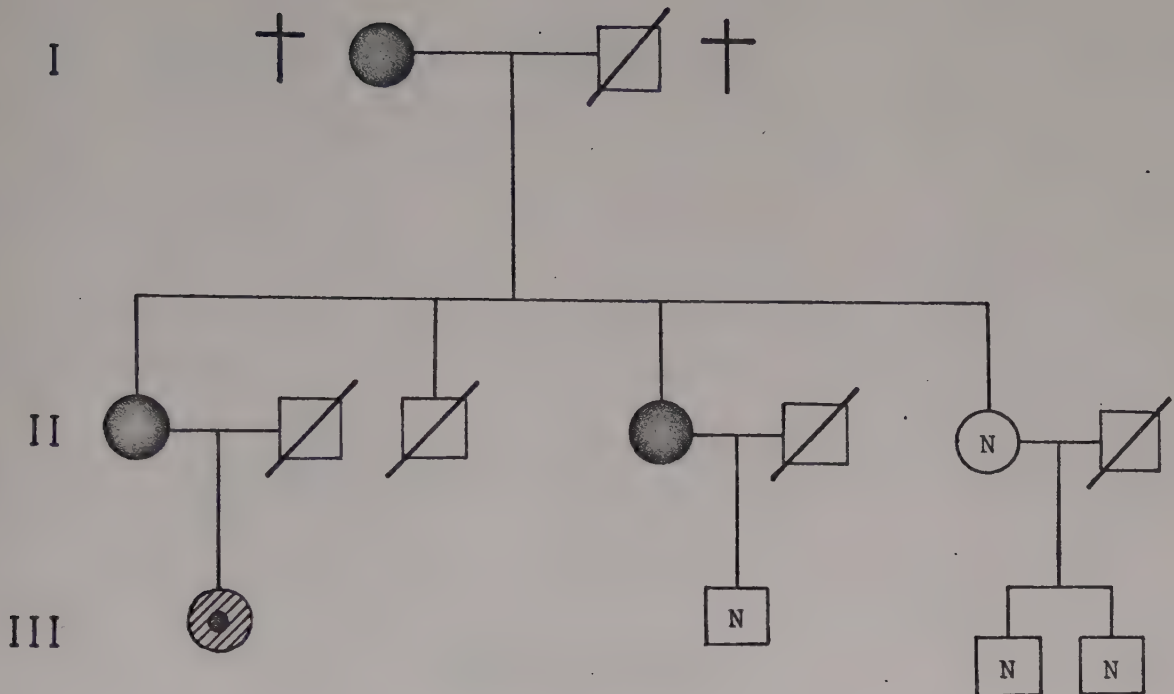
- L'absence d'antécédent, de nature allergique (la négativité habituelle des tests allergologiques en témoigne).

- La gravité de ces oedèmes, quant à leurs localisations viscérales, glottique en particulier avec le risque de mort brutale par asphyxie.

- Enfin par l' *ABSENCE d'EFFICACITE* du traitement classique : corticoïdes, anti-histaminiques, antisérotonines, antikallicreïne.

- oOo -

ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE DE NOS 2 MALADES



- *PHYSIOPATHOLOGIE* -

PHYSIOPATHOLOGIE de l' O. A. H.

I - HISTORIQUE -

- A) Découverte de Landerman
- B) Découverte de V. Donaldson et R. Evans

II - SYSTEMES COMPLEMENT ET PROPERDINE -

- A) Système complément
- B) Système Properdine
- C) Synthèse
- D) Activités biologiques de ces 2 systèmes
- E) Moyens d'Etudes de ces systèmes
- F) Inter-relations des systèmes complément et Properdine avec les autres médiateurs humoraux.

III - THEORIES ACTUELLES SUR L' O.A.H.

- A) Caractéristiques de l'Inhibiteur de C1 estérase
- B) Mécanisme biochimique de l'O.A.H.
 - 1) Rôle de C1 estérase
 - 2) Devenir des autres fractions Cu et C2
 - 3) Libération d'un leptide vaso-actif
 - 4) Influence du facteur Hageman
 - 5) Intervention de l'Histamine
 - 6) Expériences de Duhlin et Mickaelson

IV - AUTRES MECANISMES :

- A) Existence d'un trouble généralisé de la perméabilité capillaire.
- B) Existence d'un activateur de C1.

V - ASPECTS MICROSCOPIQUES et HISTOLOGIQUES

VI - DEFICITS CONGENITAUX DU SYSTEME COMPLEMENT ET L'APPARITION de GLOMULO-NEPHRITE CHRONIQUE.

VII - ESSAI de SYNTHÈSE et VOIES DE RECHERCHE

I - HISTORIQUE

. Le mécanisme de l'Oedème Angioneurotique Héréditaire n' a été reconnu que 75 ans après sa découverte par MILTON (1796) et Quincke (1882).

. C'est à W. Osler, en 1888, que nous devons la première description clinique de cette affection, celui-ci soulignant son caractère héréditaire et sa gravité. Il suggérerait la possibilité d'une angioneurose, c'est-à-dire d'une influence nerveuse sur la perméabilité des vaisseaux.

Par la suite, les hypothèses émises ont été nombreuses, et les multiples rapports de la littérature, sur cette maladie, notent que le traumatisme local, ou la pression localisée sont des facteurs précipitants d'une crise aiguë d'oedème.

Il n'a jamais été mis en évidence de relation directe entre la présence éventuelle d'une allergie et la symptomatologie oedémateuse.

Ces 15 dernières années ont vu naître une série de découvertes concernant le mécanisme de l'Oedème Angioneurotique Héréditaire, et dont il faut distinguer 2 étapes :

A) Découverte de Landerman et de ses collaborateurs - 1960 -

. Landerman fut, en effet le premier à suspecter le mécanisme de l'OAH : Il mit en évidence par une série d'expériences :

- une augmentation de la perméabilité capillaire qu'il attribua

- à l'absence de l'inhibiteur de la kallicréine (enzyme qui augmente la perméabilité capillaire), chez des sujets OAH.

Cette déficience en inhibiteur sérique, expliquerait en partie, selon Landerman, la pathogénie de l'oedème épisodique, au cours de l'OAH.

Pour ce même auteur, la notion de traumatisme de stress, ou de pression localisée, sont autant de facteurs favorisant, dans la genèse des crises oedémateuses.

B) Découverte de V. DONALDSON et R. EVANS - 1963 -

V. Donaldson et R. Evans, apportèrent une précision supplémentaire :

1) *L'inhibiteur déficient chez les malades OAH, serait celui de la C1 estérase (première fraction activée du complément sérique) ou C1 INA.*

L'expérience porta sur 500 sérums provenant, - de sujets bien portants, d'une part -, porteurs de maladies diverses, d'autre part.

Tous contenaient l'inhibiteur de la C1 estérase. Seuls, les sujets atteints d'OAH, ne possédaient pas cette protéine inhibitrice.

Cette constatation permit de mettre en évidence la relation de l'OAH avec une déficience dans le système complément.

2) *En 1964, V. Donaldson constate, que le sérum des sujets OAH contient, - PENDANT LES CRISES - une activité estérasique mesurable, et peu ou pas de fractions C4 et C2 décelables.*

Il s'agit d'une découverte importante, si l'on sait que le *sérum normal ne contient pas d'activité estérasique*, et que les fractions C4 et C2 du complément sont présentes et à des taux normaux.

. SIBOO et LAURELL confirmèrent ces résultats par des expériences d'électrophorèse (1965).

Cette augmentation de l'activité estérasique dans le sérum des sujets OAH, laisse à penser que la C1 estérase puisse être à l'origine de l'augmentation de la perméabilité vasculaire au niveau des zones prédisposées des tissus cutanés et muqueux.

La C1 estérase purifiée peut, effectivement, augmenter la perméabilité vasculaire au niveau de la peau de cobaye - comme il a été constaté expérimentalement.

. Les titres des fractions du complément sont fluctuants avec la symptomatologie du malade; et c'est ainsi que les titres de C2 peuvent être normaux entre les crises d'angioedème. (Donaldson et Rosen - 1964; Austen et Sheffer - 1965; A.B. Laurell - 1966; Pickering et col. 1968; Ruddy et Austen 1967).

Cependant, les titres de C4 sont constamment diminués, et le sont plus encore durant les périodes symptomatiques.

Puisque C3 n'est apparemment pas altéré au cours de l'OAH, les interactions entre la C1 estérase et les fractions C4 et C2, peuvent engendrer un facteur susceptible d'augmenter la perméabilité vasculaire.

Enfin, - V. Donaldson le rappelle -, chez les sujets normaux, "in vivo", l'on sait que l'anxiété, l'exercice, les injections d'Adrénaline peuvent augmenter l'activité fibrinolytique par l'intermédiaire de la formation de la PLASMINE (protéase fibrinolytique), qui dans des conditions appropriées, peut activer la première fraction du complément : C1 (Rattnoff et Lepow).

. On peut penser que des phénomènes existant chez les sujets normaux sont plus importants chez les sujets OAH du fait de l'absence d'inhibiteur de la C1 estérase, et de l'Hypersensibilité à l'Histamine qu'ils manifestent.

La mise en évidence par V. Donaldson et R. Evans de l'intervention du système complément dans la genèse de l'Oedème angioneurotique héréditaire, fait qu'il nous semble utile d'en rappeler la constitution et son rôle en pathologie humaine.

II - LES SYSTEMES COMPLEMENT ET PROPERDINE - LEURS INTERACTIONS AVEC LES AUTRES SYSTEMES MEDIEATEURS HUMORAUX.

A) Le système complément :

. Mis en évidence pour la première fois à la fin du siècle dernier par EHRLICH, il est formé de 11 protéines plasmatiques : *des globulines représentant 10 % des Globulines sériques totales* de l'organisme.

. La nomenclature utilisée a été définie par le Comité International de l'O.M.S. en 1968.

C'est ainsi que les 11 composants du complément sont désignés comme suit, et d'après leur ordre d'activation : C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 et C9.

. Les diverses réactions qui caractérisent l'activation du complément ont été étudiées à partir de la réaction d'immuno-hémolyse, basée sur la lyse d'hématies sensibilisées par des AC spécifiques.

. Le système hémolytique est donc constitué de l'Erythrocyte ou cellule cible E (portant le site antigénique), sensibilisé par un anticorps A.

Cet érythrocyte ainsi sensibilisé (EA) sera lysé en présence de sérum frais (complément).

Ce phénomène correspond à une activation du système complément et entraîne la formation de produits intermédiaires qui sont symbolisés par des notations indiquant les fractions engagées (Ex : EAC1 ...).

. Une fraction douée d'une activité enzymatique est surmontée d'une barre. Si elle est clivée sous l'effet d'une réaction enzymatique, elle se divise en 2 fragments :

- . un gros fragment nommé par la lettre b
- . un petit fragment nommé par la lettre a
- . Un composant inactivé est suivi de la lettre i.

Les principales propriétés physico-chimiques et la concentration sérique de ces différentes protéines sont résumées dans le tableau suivant :

	Coefficient de Sédimentation	Mobilité Electrophorétique	P M	Concentration sérique : mg / l	Thermolabilité
C 1 q	11,1	Gamma 2	400 000	150 - 200	+ -
C 1 r	7,0	Beta 1	170 000	20 - 30	+
C 1 s	4,0	Alpha 1	79 000	20 - 50	+
C 4	10,0	Beta 1 E	240 000	400	0
C 2	5,5	Beta 2	117 000	20 - 40	+
C 3	9,5	Beta 1 C	185 000	1 200	0
C 5	8,7	Beta 1	185 000	70 - 80	+
C 6	5 - 6	Beta 2	125 000	10	0
C 7	6 - 7	Beta 2	-		0
C 8	8,0	Gamma 1	150 000	10	+
C 9	4,5	Alpha 2	80 000	1 - 5	+
Inhibiteur C1 estérase		Alpha 2	90.000	100 - 200	-
Inhibiteur C 3 b		Beta	100 000	-	-
Inhibiteur C 3 a/C 5a	10	Alpha	-	-	+

LIEU DE PRODUCTION DES DIFFERENTES FRACTIONS DU COMPLEMENT

Fractions	Foie	Rate	GGTs	Moelle	Thymus	Macrophages péritonéaux	Poumons	Iléon	Colon	Thyroïde	Rein	Cellules épithéliales	Fibroblastes
C 1						+	+	+	+				
C 4	+	(+)	(+)	(+)	+	+	(+)			+	+	+	+
C 2	+	+	+	+		+	+						
C 3	+	+	+	+	+	+	+					+	+
C 6	+												
C 9	+												
C1 INA	+												

1) L'Activation du système complément se fait en plusieurs étapes :

Elle résulte de l'action successive de chaque composant sur le composant suivant par une réaction de type enzymatique.

a) Fixation et activation de C 1

. L'activation se fait par des complexes antigènes-anticorps (AG - AC), où l'anticorps est de la classe IgM, Ig G1, Ig G3, et peut être Ig G2.

Les IgA, IgE et IgD ne semblent pas capables de fixer C1 (car pas de récepteur).

La fixation du C1q sur les complexes AG - AC (sur le fragment FC de l'immunoglobuline) entraîne l'activation de C1r, en présence de calcium, ($\overline{C1r}$) qui à son tour va activer C1s (pro-estérase) pour en faire une molécule active, $\overline{C1s}$ ou C 1 estérase

b) Formation de la C 3 Convertase

La C1 esterase précédemment formée va cliver C4 en 2 fragments :

C 4 a (polypeptide de P M = 15 000) et

C 4 b (P M = 130 000); 10 % de C4b se fixent sur la membrane globulaire et 90 % sont rapidement inactivés.

Puis C2 à son tour, en présence de magnésium, est clivé par $\overline{C1s}$ en 2 fragments :

- soit C 2 b un petit fragment (exception à la règle)

- et C 2 a un gros fragment qui comme C 4 b va se fixer sur l'édifice cellulaire pour former le complexe $\overline{EAC142}$, (ou encore $\overline{C4-2}$ ou C4 b2 a) nommé C3 CONVERTASE.

Les petites fractions libérées (C4a et C2b) sont de nature polypeptidique, on les nomme " Kinines du complément " en analogie avec les kinines plasmatiques; leur rôle :

- Augmentation de la vasodilatation
- Augmentation de la perméabilité capillaire
- Favorisent le passage des éléments figurés du sang (globules rouges et globules blancs)

Elles seraient douées de propriétés proches de la *Bradykinine*.

c) Clivage de C3

. Au cours de cette troisième étape, la C3 convertase précédemment formée clive C3 en 2 fragments de taille inégale :

- un petit fragment C3a (PM = 7.000), polypeptide doué de propriétés chimiotactiques et anaphylotoxiques.

- un gros fragment C3b, *hémolytiquement actif*; il se fixe sur la surface cellulaire pour former un nouveau complexe EAC 1423 b. Seule, une faible fraction de C3b est ainsi fixée; la majorité est inactivée en C3i puis transformée sous l'action du C3b inactivateur en peptides et en 2 protéines (C3c et C3d), respectivement β 1A et α 2D globulines qui restent dans la phase liquide.

d) *Fixation de C5 - C6 - C7 et Activation des fractions terminales.*

Le gros fragment C3b se fixe habituellement sur les cellules ayant un récepteur correspondant, permettant de ce fait l'activation des fractions terminales : C5 - C6 - C7 - C8 - C9.

. C5, identifié à la β -1-F globuline, est clivé en un petit fragment C5a et un gros fragment C5b, *constitutif du complexe appelé chimiotactique C 567* (C6 et C7 ayant été également clivés).

Ce complexe entraîne enfin l'activation des 2 derniers facteurs C8 et C9, permettant ainsi la lyse de la cellule porteuse.

On constate donc qu'un site actif et complet comme EAC1-9 est nécessaire et suffisant pour entraîner la lyse de la cellule porteuse.

Il arrive parfois, lorsque la cellule porteuse possède un récepteur pour le fragment C3b, que la lyse se produise de la même manière, mais sans intervention de complexes AG-AC, ni fixation préalable des fractions C1 - C4 et C2, l'activation ne se faisant qu'à partir de C3. On parle alors de *lyse réactive*.

e) *La Régulation*

L'activation du complément est soumise à un double mécanisme de régulation :

- une régulation intrinsèque et
- une régulation extrinsèque.

a) *La régulation intrinsèque :*

Elle est représentée par le *TEMPS* :

- Les propriétés enzymatiques des complexes activés sont pour certaines *labiles*. Il s'agit d'un phénomène de décroissance identique à celui des produits isotopiques radio-actifs.

Par exemple, la C3 convertase (C4-2) est très labile. Sa 1/2 vie à 37° se situant aux alentours de 10 minutes, C2 se dissocie de C4, passe dans la phase liquide et perd toute activité hémolytique. Le complexe C1-4 reformé, peut fixer à nouveau une nouvelle molécule de C2 et former ainsi un *complexe C 142 hémolytiquement actif*.

(Cette labilité de la C3 convertase permet "in vivo" de prévenir une consommation excessive de C3).

. Il en est de même pour la molécule de C5 et le complexe chimiotactique C 567 dont l'activité dans le temps est également réduite.

β) La régulation extrinsèque :

. Elle est représentée par une série de protéines qui sont des *Inhibiteurs*. Le sérum normal contient des protéines qui agissent sur la forme active de 3 des 9 composants du complément, en les inhibant. Ce sont :

- L'inhibiteur de la C1 estérase (ou C1_s INA)

Il s'agit d'une α₂ neuraminoglycoprotéine de PM = 90 000 de faible concentration dans le sérum (20-30 mg/l).

Il inhibe l'activation de la C1 estérase et exerce également une action anti-plasmine et antikallikreine.

IL S'OPPOSE A L'ACTION ESTERASIQUE de C1 sur C4 -

C'est également un inhibiteur puissant du facteur XIIa et XIa. Le déficit congénital de cette protéine entraîne des troubles graves, en particulier l'*Oedème Angioneurotique héréditaire*.

- L'inhibiteur de C3 ou C3b Inactivateur qui est une β₂ globuline, de PM = 100 000, capable de détacher le C3b fixé sur la membrane cellulaire et de l'inactiver. Il révèle ainsi le site réactif avec la congutine (protéine thermostable, absente chez l'homme à l'état normal, mais réagissant avec C3b une fois celui-ci inactivé par l'inhibiteur de C3). En phase solide, il supprime les propriétés conférées par la fixation de C3b (immunoadhérence, phagocytose, lyse-) en phase liquide, il est responsable de l'inactivation du C3b en C3c et C3d.

- L'inhibiteur de C6, n'agissant que sur la fraction C6 activée et fixée sur la membrane cellulaire.

. Il existe également dans le sérum normal un inactivateur des fractions C3a et C5a, encore appelées *anaphylatoxines*; il s'agit de l'*Anaphylatoxine inhibiteur*. (α globuline capable d'agir également sur la bradykinine).

f) Notion de rendement des différentes réactions

La réaction de fixation-activation est plus ou moins efficace selon les fractions engagées.

En effet, le rendement hémolytique représente le rapport du nombre de molécules hémolytiquement actives sur le nombre de molécules disponibles.

Un pourcentage limité de molécules hémolytiquement actives d'un composant, fixées sur les complexes intermédiaires, peut expliquer le faible rendement hémolytique de certains composants.

Ce rendement est maximum pour Clq et C9 : il est égal à 1.

Pour C3 : il est égal à 1/1000 - 1/4000

Pour C5 : il est égal à 1/100 - 1/500

B) Le Système properdine

Ce système a été identifié en 1954 par PILLEMER et ses collaborateurs qui, étudiant la réaction "complément + Zymosan" (polysaccharide végétal), postulèrent l'existence d'une voie alternative mettant en jeu une protéine serique

qu'ils nommèrent PROPERDINE, capable d'agir sur C3 en l'activant, après réaction avec le zymosan.

. En présence de magnésium et à 37°C, le C3 d'un sérum humain normal est inactivé par le zymosan. Mais si, au préalable on incube ce zymosan à 17°C pendant 30 à 60 minutes, avec ce même sérum, l'inactivation de C3 est impossible.

L'un des facteurs fixés sur le Zymosan correspond à la *Properdine*, et le complexe ainsi formé après centrifugation est appelé *P - Z*.

Le surnageant a été nommé RP; ce RP incubé à nouveau avec du Zymosan à 37°C et du Mg^{++} , ne permet pas d'obtenir l'inactivation de C3, ce qui démontre la *présence obligatoire de la Properdine dans la réaction*.

La nomenclature officielle, après accord international récent, retient le terme de système properdine, et la classification des facteurs constitutifs est la suivante :

. Au moins 5 protéines constituent ce système properdine, elles sont :

-) La Properdine - ou *P*
-) Le facteur A n'est en fait que C3b; il a été appelé facteur sensible à l'Hydrazine (HSEa)
-) Le facteur B (GBG) - ou *C3PA - Glycin rich Beta Glycoprotein*
ou encore *beta 2 Glycoprotein II*
-) Le facteur D - ou *C3PA proconvertase*
-) Le facteur initiateur - OU *IF*
-) et enfin peut être une properdine convertase - ou *PC*

. L'activation de ce système est également séquentielle. On en distingue 2 étapes :

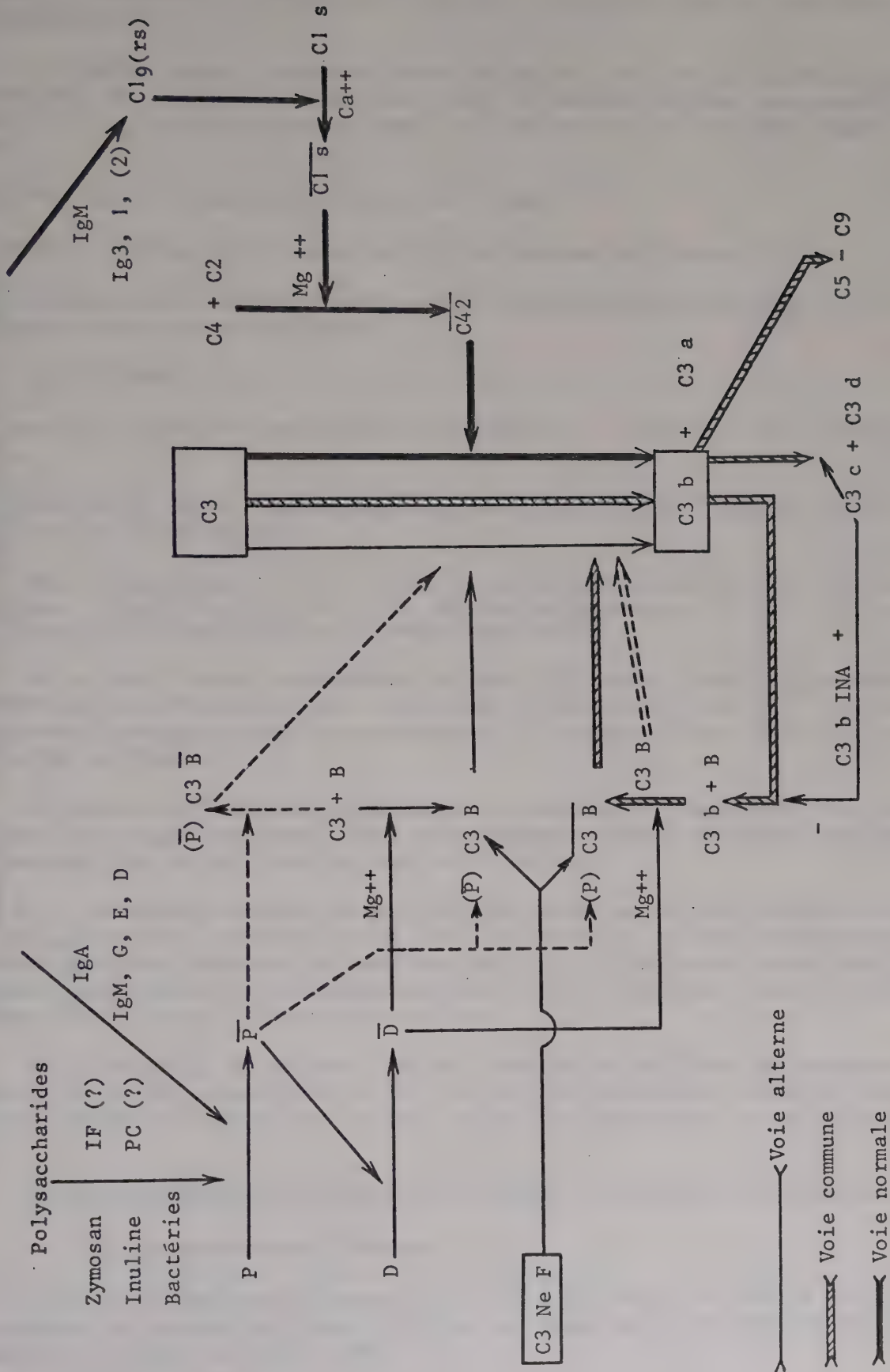
1) *La première étape correspond à l'activation du système properdine* soit par des complexes AG-AC, ou des AC dégradés, mais aussi des polysaccharides (bactéries - Zymosan - Inuline - LPS), des immunoglobulines aggrégées.

L'activation de C3 peut donc se produire soit par un mécanisme immunitaire (intervention AG et AC), soit par des processus non immunologiques.

. Il va donc y avoir activation du facteur initiateur IF en $\overline{IF}$, qui à son tour active la properdine P en $\overline{P}$, laquelle agit sur le facteur D pour le transformer en $\overline{D}$.

2) *La deuxième étape conduit à la formation de la première C3 convertase* de la voie alterne; en effet le facteur D activé $\overline{CD}$ (en présence de C3 natif) élève le facteur B en 2 fragments (Ba et $Bb = \overline{B}$) et permet la formation à partir du $\overline{B}$ (α) et de C3, d'un nouveau complexe moléculaire $C3\overline{B}$ (ou $C3Bb$) doué d'une activité enzymatique permettant le clivage de C3 - Cette C3 convertase est identique dans son action à l'enzyme $\overline{C42}$ de la voie normale. Cette réaction nécessite la présence de Mg^{++} et du facteur C3 .

COMPLEXES ANTIGENES-ANTICORPS



VOIES D'ACTIVATION DU COMPLÉMENT

3) La troisième étape.

Cette $C3\bar{B}$ clive $C3$ et permet la formation des premières molécules de $C3b$.
 . Ainsi en présence de D , de $C3b$, de B et de Mg^{xx} , il y a formation d'une nouvelle $C3$ convertase : $C3\bar{B}$ ou $C3bBb$, thermolabile et très active. Elle permet d'augmenter le clivage du $C3$ natif et constitue donc un mécanisme d'amplification.

4) Enfin, dans le sérum de certains sujets porteurs de glomérulonéphrite chronique, on a mis en évidence (en 1969) un facteur sérique responsable de l'activation in vivo du $C3$, et capable d'activer le $C3$ d'un sérum humain normal.

Il a été appelé facteur néphrétique ou $C3$ NeF.

Il serait identique à la forme activée du facteur initiateur (IF).

Il s'agirait d'un activateur puissant du système properdine, dont le rôle et la nature sont encore peu connus.

C) SYNTHÈSE

On peut donc constater que systèmes complément et properdine sont étroitement liés.

La fraction $C3$ (Béta 1C globuline) est une *protéine clé*, pouvant être activée par 2 voies différentes :

* *La voie normale* d'activation du complément constituée par les facteurs initiaux : $C1q$, $C1r$, $C1s$, $C4$ et $C2$, nécessite la présence de Ca^{++} et de Mg^{++} et aboutit à la formation de $C3$ Convertase ou $C42$.

* *La voie alterne*, constituée par les différentes fractions du système properdine, ne nécessite quant à elle que la présence d'ions Mg^{++} et engendre la formation de plusieurs $C3$ convertase : l'initiale $C3\bar{B}$ ou $C3Bb$ et la terminale $C3B$ ou $C3bBb$.

Le résultat final est identique car aboutit au clivage de $C3$ en 2 fragments : $C3a$, petit fragment, $C3b$, gros fragment (lequel en phase liquide est transformé par le $C3b$ inactivateur en $C3c$ et $C3d$).

. Alors que la voie normale ne peut être activée que par des complexes AG-AC (l'AC appartenant aux classes IGM, IGI, IGI ou IG3), la voie alterne peut l'être par tous les types de complexes AG - AC (l'IgA étant le meilleur activateur) mais aussi par des polysaccharides variés (Zymosan, Inuline, bactériens, LPS...) sans l'intervention d'AC.

En définitive, il existe 2 voies d'activation du $C3$ et des facteurs terminaux ($C5$ à $C9$), aboutissant à la libération de médiateurs humoraux responsables d'activités biologiques variées, d'où leur importance en pathologie humaine.

D) LES ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES SYSTÈMES COMPLÉMENT ET PROPERDINE :

a) Les substances libérées

. Au cours de l'activation séquentielle des différents composants des systèmes complément et properdine, sont libérées des substances participant à l'élaboration de processus inflammatoires.

. Il en est ainsi des 2 *Anaphylatoxines* :

- *Anaphylatoxine I* qui correspond au fragment $C3a$, (PM = 7 200); produit du clivage de C3 par la convertase, par la Trypsine, la *plasmine* ou le $C3a$;

- *Anaphylatoxine II* qui correspond au fragment $C5a$ (PM = 10-15 000), produit du clivage de C5 par le complexe C 423 et par la Trypsine.

Une α globuline présente dans le sérum normal, peut activer ces 2 anaphylatoxines.

. *Complexe chimiotactique C 567*, et *complément Kinine* ($C4a - C2b$) produit par la voie normale, sont les autres médiateurs libérés.

β) Les propriétés de ces substances :

Elles ont pour rôle d'augmenter la perméabilité vasculaire, d'entraîner une vaso-dilatation et d'attirer les polynucléaires (*Anaphylatoxines I et II*, et complexe chimiotactique).

Les Polynucléaires vont alors libérer leurs enzymes lysosomiales qui sont protéolytiques.

On trouve également d'autres fractions du complément comme le $C3b$, doués de propriétés biologiques importantes. En effet, en ce qui concerne le fragment $C3b$, des récepteurs le concernant existent sur de nombreuses cellules telles les monocytes, les lymphocytes B, les hématies, les plaquettes animales. Cette molécule $C3b$, une fois fixée sur la cellule porteuse lui confère les propriétés suivantes :

- *l'immuno-adhérence*, c'est-à-dire la capacité des cellules porteuses de récepteurs spécifiques pour $C3b$ d'adhérer aux immuns complexes circulants.

- *l'immunophagocytose*, c'est-à-dire la capacité qu'a la cellule porteuse de phagocyter les immuns complexes qui y adhèrent

- Enfin, la *lyse de la cellule porteuse* : après la fixation du $C3b$, les facteurs terminaux du complément C5, C6, C7, C8, C9 se fixent sur la cellule et entraîne sa lyse.

E - MOYENS D'ETUDE DE CES SYSTEMES -

Le dosage des différentes fractions du système complément peut se faire dans tous les liquides biologiques, mais en fait, ne sont réalisés que dans le plasma ou le sérum.

1) *Les dosages Hémolytiques - Ils sont basés sur la réaction d'immunohémolyse :*

- un globule rouge de mouton (E) sensibilisé par un anticorps anti-GR de mouton (A), (hémolysine de la classé IgG ou IgM), constitue un complexe AG - AC expérimental.

Ce complexe cellulaire va, en présence de complément, activer la séquence de C1 à Cq et aboutir à la formation de l'édifice final actif EAC1 - 9, dont la finalité est la lyse du globule rouge.

C'est ainsi que l'on peut mesurer :

—) *L'activité hémolytique globale du sérum ou complément hémolytique 50% (CH 50)* - Elle teste l'activité fonctionnelle de tout le système complément de C1 à C 69.

Le CH 50 représente le rapport de l'inverse de la dilution utilisée du sérum frais, sur la quantité en ml de cette dilution nécessaire pour la lyse de 50% de GR mis dans la réaction, et que l'on exprime en *Unités 50 % par ml de sérum*.

L'abaissement plus ou moins sévère du chiffre du CH 50 sera fonction de la plus ou moins importante perte d'activité d'une ou des fractions du complément.

La technique la plus utilisée est celle de KABAT - MEYER, macro technique utilisant un nombre important d'hématies sensibilisées. Les résultats obtenus sont néanmoins peu précis.

. Les valeurs obtenus par cette technique sont en moyenne de 50 U % par ml de sérum, avec 2 extrêmes se situant entre 32 Unités et 68 unités 50 % par ml de sérum -

. La méthode de Kent et Fife, donne une valeur moyenne de 200 unités de 50% par ml. Avec les ultra-micro-méthodes, les chiffres sont situés autour de 500 Unités 50 % par ml.

—) *La titration moléculaire des diverses fractions* fait également appel à la réaction d'immuno-hémolyse; les fractions purifiées sont apportées en excès excepté celle que l'on veut doser.

Cette technique utilise des intermédiaires stables, tels que : EAC1, EAC4, EAC1.4...

Ces méthodes dites stoechiométriques permettent un dosage précis des différentes fractions du complément et des inhibiteurs, en particulier de l'inhibiteur de la C1 estérase. Par ces méthodes, le degré d'Hémolyse est directement proportionnel au nombre de molécules du composant à doser.

2) Les dosages immuno - chimiques -

Ils mesurent, contrairement au cas précédent une concentration protéique (exprimée en milligramme pour 100 millilitres) sans évaluer l'activité fonctionnelle des protéines dosées.

La technique la plus utilisée est *l'immuno-diffusion radiale type Mancini* - Elle fait appel à des plaques d'agar ou d'agarose contenant l'anticorps spécifique de la protéine que l'on veut doser. L'antigène diffuse et forme au point de rencontre avec l'anticorps un halo de précipitation. La concentration de l'antigène sera proportionnelle au carré du diamètre de l'anneau de précipitation à diffusion complète et totale.

L'utilisation de standards dont la concentration protéique est connue, permet d'exprimer les résultats en valeur absolue.

Les fractions les plus dosées sont C3, C4 et B mais C1q, C5, C1s^{INA} et P sont possibles également.

3) Les autres moyens d'étude :

Il faut citer :

+ *L'immuno fluorescence*, permettant de déceler la présence de dépôts de fractions du complément dans les lésions tissulaires supposées d'origine immunologique.

+ *Le métabolisme de certains composants (C3 ou C4)*

- Vitesse catabolique - demi-vie, ... peut être appréciée par l'utilisation de traceurs radio-actifs. (C3 ou C4 marqués à l'iode 125 ou 131).

Cette technique permet, entre autre, d'expliquer le mécanisme de la diminution du taux de C4 au cours de l'œdème angio neurotique héréditaire, mais n'a pas d'application en routine.

F - INTERACTIONS DES SYSTEMES complément et properdine avec les autres systèmes médiateurs humoraux.

Les médiateurs humoraux de l'inflammation sont nécessaires à la formation de lésions. Ces médiateurs sont :

- outre les systèmes complément et properdine,
- le système de la coagulation
- le système de la fibrinolyse
- le système des kinines
- et l'anaphylaxie

1) *Le système des Kinines plasmatiques*

Les kinines sont des substances libérées lors de l'activation séquentielle du système formateur des kinines.

Il s'agit de protéines dont nous allons étudier les caractéristiques et la séquence d'activation.

a) *Les protéines plasmatiques*

Elles sont au nombre de trois.

. *Le Facteur Hageman* ou facteur XII ou encore appelé Précurseur du pré-kallikréine activateur (Pré-PKA).

. ce n'est que récemment que ce pré-PKA a été isolé, et identifié au facteur XII. (Cochrane - Austen)

. il s'agit d'une β globuline (PM = 110.000 - 120.000)

+ son activation donne lieu :

- au *facteur Hageman activé*, première étape de la coagulation.

- puis, si elle se prolonge, à un fragment appelé *Pré-Kallikrein - Activator (PKA) ou Pré-albumin Pré-Kallikrein Activating fragment, ou bien PF/Dil.*

. Une deuxième protéine : la *Prékallikréine (PK)* ou *Kallikréinogène* ou *Prokininogénase*, a été mise en évidence une première fois en 1969 par Colman

puis en 1972 par Weapper en Cochrane. Il s'agit d'une α globuline de PM = 105.000 environ.

Son activation scinde la molécule en 2 fragments :

—) la Kallikréine (K) ou Kininogénase, (PM = 86.000)

—) un fragment plus petit, de PM = 11.000 d'action encore inconnue.

. Enfin, le kininogène plasmatique, identifié par Austen en 1969; (α 2 globuline de PM = 200.000 environ).

Son activation entraîne l'apparition par scissure de la molécule, d'un polypeptide important : la *BRADYKININE*.

b) Séquence de formation des Kinines

- . L'activation du facteur Hageman peut être le fait du *contact*, de substances biologiques diverses : collagène, AC aggrégés, cristaux d'acide urique, mais également de complexes AG - AC.
- . Son activation prolongée engendre la formation du pré-PKA, encore appelé PF/dil, qui active à son tour la pré-kallikréine en Kallikrein, laquelle enfin active le Kininogène en bradykinine.
- . Pré-PKA, Kallikrein et bradykinine sont des enzymes de type estérasique. Elles sont inhibées par le DPF, les inhibiteurs de la Trypsine (par exemple l'Acide-Epsilon Amino-caproïque) - et l'inhibiteur de la C1 estérase : C1INA

- Schéma d'activation : voir tableau

c) La Régulation

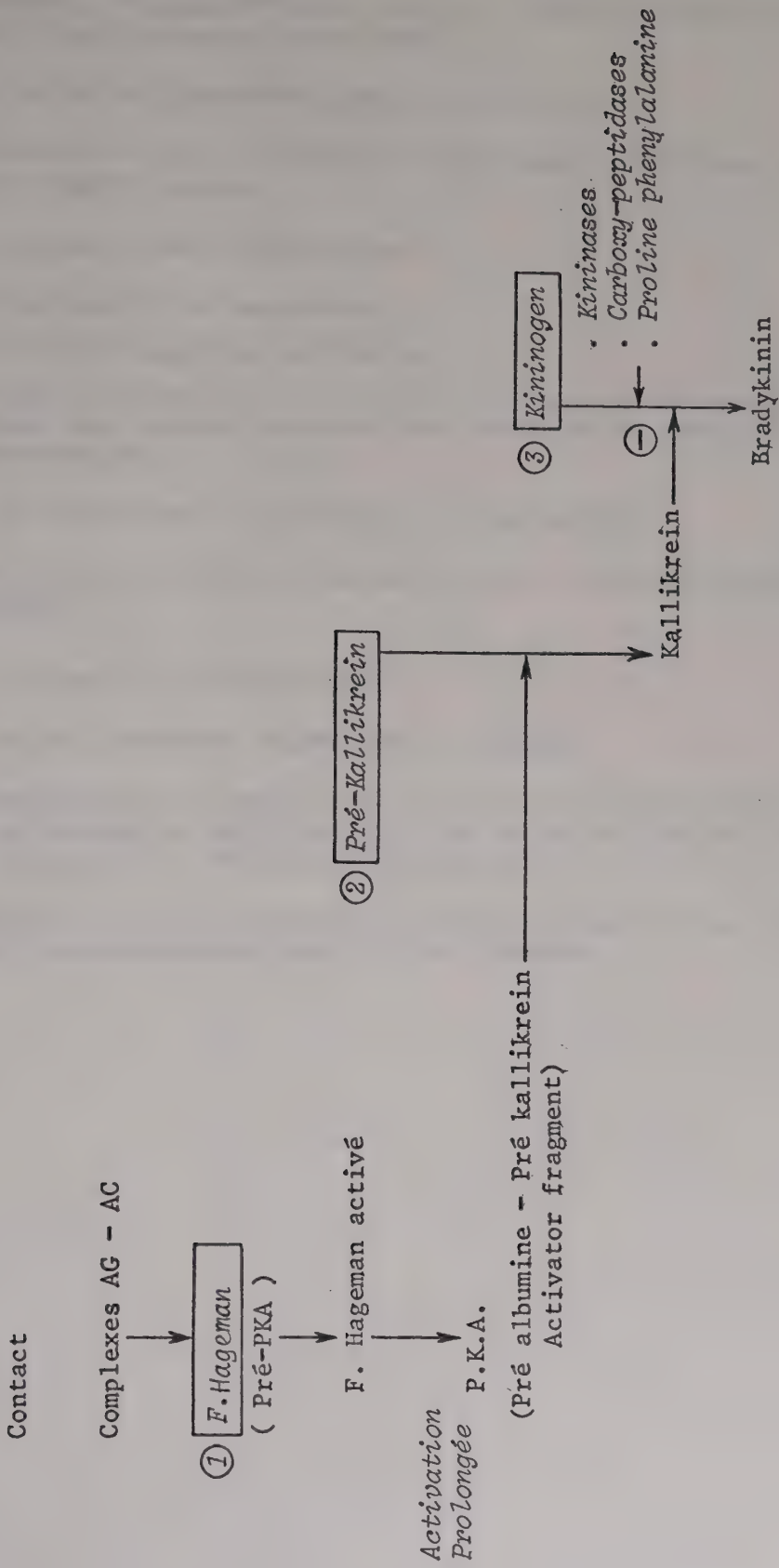
Aux différentes étapes, nous rencontrons des inhibiteurs naturels

. L'inhibiteur de la C1 estérase qui inhibe aussi les activités estérasiques.

. L'inhibiteur de la Kallikrein (Kallikreine)

. Les Kininases ou inhibiteurs des kinines qui existent dans le sérum à l'état de proenzymes dont l'activation libère une activité enzymatique inhibant les kinines.

K I N I N E S



d) Les inhibiteurs non naturels

Ils sont variés, et d'action non négligeable en cas de déficit :

- + le D P F
- + l'Acide epsilon amino-caproïque et son dérivé l'acide tranexamique.
- + le Bromure d'Hexadiméthine : qui lui, inhibe le contact (donc supprime l'activation du facteur XII).

e) Le rôle physiopathologique des Kinines :

Il est très important dans la genèse de nombreuses affections; en particulier celui du choc anaphylactique.

Leur rôle consiste en une augmentation :

- . de la perméabilité vasculaire
- . de la vaso-dilatation capillaire
- . du chimiotactisme électif vis-à-vis des polynucléaires qui à leur tour libèrent des enzymes protéolytiques capables de créer des lésions inflammatoires.

f) Les Kinines tissulaires et glandulaires

Nous ne ferons que les citer en sachant qu'elles existent (glandes salivaires, Rein, Pancréas).

2) Le système de la fibrinolyse -

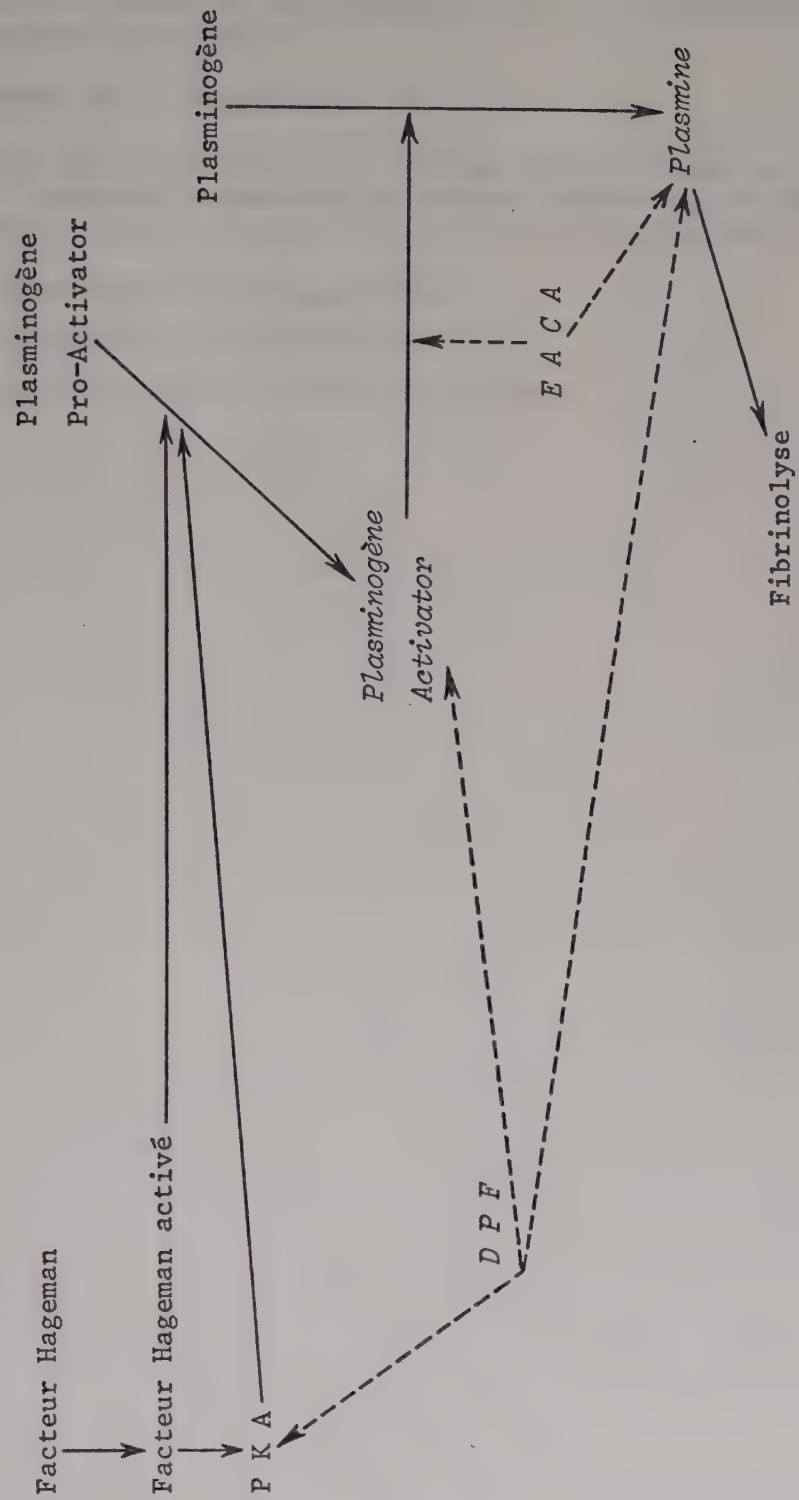
a) Les protéines constituant ce système

- *Le Plasminogène Pro-Activator (PPA)* - Il s'agit d'une protéine plasmatique isolée par Austen et coll. en 1972. Son PM est de 100.000. Son activation donne naissance au *Plasminogène Activator (P A)*

- *Le Plasminogène* , mis en évidence en 1967; il s'agit d'une protéine de P M = 81.000. Son activation aboutit à la *Plasmine*.

b) Le Schéma de la Séquence d'Activation

Il est le suivant :



c) Les Inhibiteurs

- . les 2 enzymes : P. A. et Plasmine ayant une activité de type estérasique, elles sont inhibées par le DPF.
- . L'Acide Epsilon-amino-caproïque est un inhibiteur de la plasmine et de l'activation du plasminogène.
- . L'inhibiteur de la Cl estérase est sans action sur le plasminogène activator alors qu'il inhibe la plasmine.

3) Le système de la coagulation

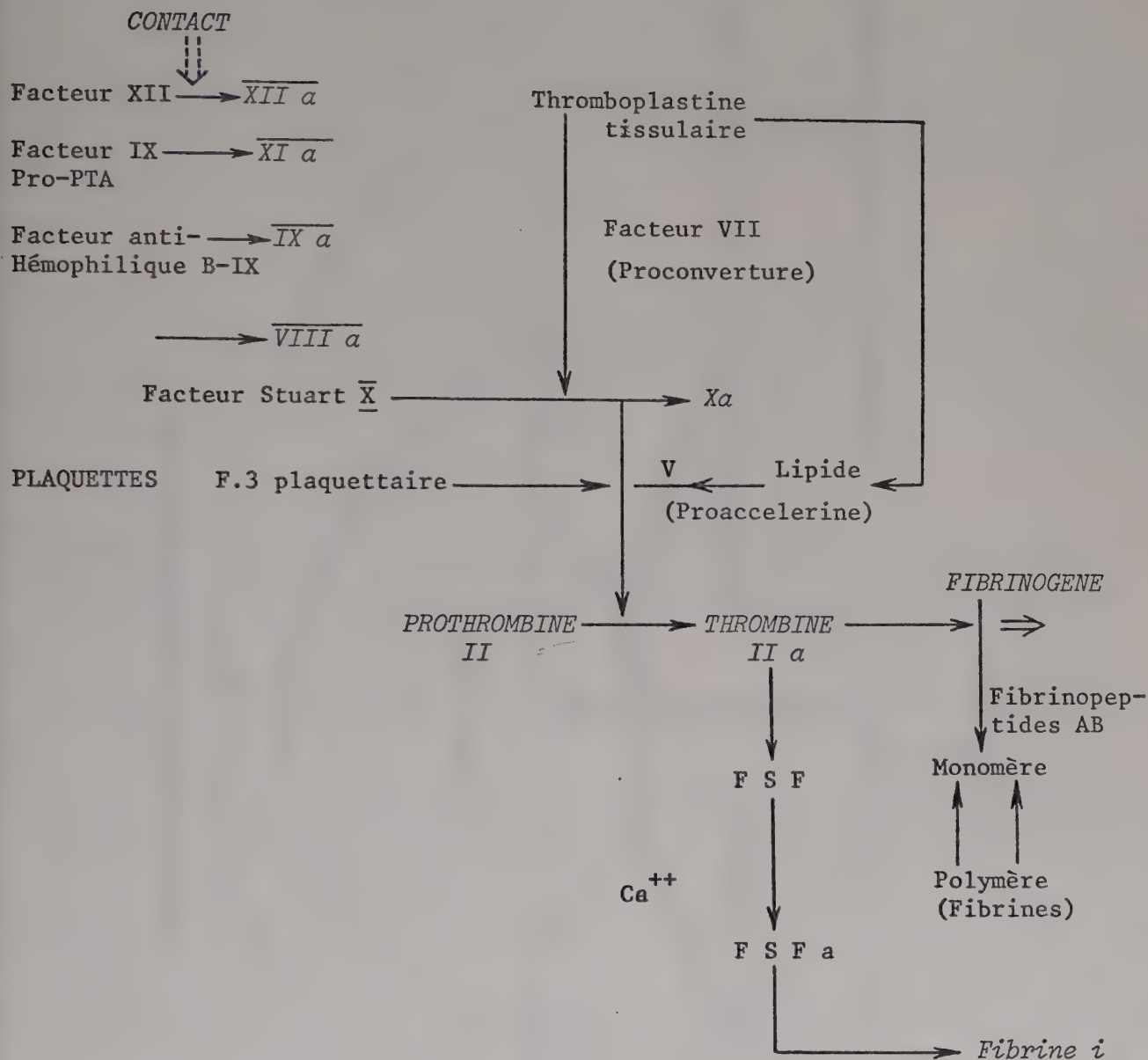
Nous n'en rappelons que pour mémoire le schéma. Mais au terme de cette étude, nous remarquons la présence permanente du facteur Hageman ou Facteur XII, que l'on peut considérer comme le facteur clé, dont l'activation déclanche :

- le phénomène de la coagulation
- le phénomène de la fibrinolyse
- la mise en jeu du système des Kinines

SCHEMA DE LA COAGULATION

VOIE ENDOGENE

VOIE EXOGENE



III - THEORIES actuelles sur l'Oedème angioneurotique héréditaire. Inter-relations des systèmes de Kinines, de la fibrinolyse, de la coagulation avec le système complément.

L'anomalie sérique mise en évidence chez les sujets atteints d'oedème angioneurotique héréditaire est, nous l'avons vu l'absence ou l'anomalie fonctionnelle d'une substance qui inhibe la C1 estérase (première fraction activée du complément) : il s'agit de *l'inhibiteur de la C1 estérase ou C1s INA*.

A - Caractéristiques de l'*Inhibiteur de la C1 estérase*.

- Le premier composant du complément C1, circule dans le sérum sous forme d'un *complexe* (1 molécule Clq, 2 molécules C1r, et 4 molécules C1s, liées par du caléium), donc de poids moléculaire maximum = 1.060.000. Sa forme enzymatique, ou activée, la *C1 estérase*, douée d'activité estérasique, va agir sur les substans naturels C4 et C2, et de là enclancher la suite des réactions de l'activation du complément.

D'autres substances, dans certaines conditions, sont capables, nous le verrons, d'activer le complément (Facteur Hageman, plasmine, Kallicreïne).

. A l'état normal, il existe un inhibiteur, la *C1sINA* qui non seulement inhibera C1, mais se comportera aussi comme un inhibiteur puissant des facteurs XIIa, XI a, de la plasmine, de la Kallièreine et du facteur de perméabilité PF / dil.

- Il s'agit d'une protéine sérique :

— P M = 90.000 environ, détruite par la chaleur à 60°C et un pH < 6, très riche en Hydrate de carbone — plus spécialement une *globuline*, de migration α' , isolée par *Schultze (1962)*, qui lui donna le nom d'*alpha 2 neuraminoglycoprotéine* mais n'en connaissait alors pas le rôle biologique.

Ce n'est que plus tard, en 1969, que *Pensky et Schwick* l'identifièrent à *l'inhibiteur de la C1 estérase*.

Considéré tout d'abord comme non-antigénique, un immun-sérum fut ultérieurement obtenu chez le lapin et la chèvre permettant ainsi l'étude immuno-chimique (*Rosen et coll.-1965, Laurell et col.-1969*) et génétiques du *C1s INA* (*Donaldson et Pensky-1970*).

Il est synthétisé par le Foie, comme l'ont montré les études en immunofluorescence, utilisant un immun-sérum.

. Chez le sujet normal, l'inhibiteur est présent dans l'Hépatocyte unique (3 à 4 % des cellules hépatiques).

. Chez le sujet OAH, il est absent dans les Hépatocytes, ainsi que dans tout organe étudié (ganglions lymphatiques - muqueuse digestive) - du moins dans la forme dite "Commune" de l'affection.

Celle-ci serait donc liée à la déficience de synthèse hépatique de la protéine (*Johnson 1971*).

Son rôle est d'inhiber l'hydrolyse d'un substrat synthétique : le N. acétyl-L-Tyrosine - éthyl - ester (ALTEe) dûe à la C1 Estérase.

Cette propriété est à la base d'un des procédés de dosage du C1sINA, à savoir la technique de *Levy et Lepow (1959)*.

La moyenne des valeurs se situe aux alentours de :

- $7,2 \pm 0,42$ U/ml pour Levy et Lepow
- $6,0 \pm 1,8$ U/ml pour V. Donaldson

Trouvant son application dans le dépistage de l'OAH, on a pour habitude de coupler ce dosage enzymatique au dosage immuno chimique de la protéine.

B - Mécanisme biochimique de l'Oedème Angioneurotique Héritaire :

L'absence de l'inhibiteur de la C1 estérase étant un fait reconnu, il reste à faire la preuve que la C1 proestérase activée en excès, est le problème central de la pathogénie de l'OAH.

1 - Le rôle de la C1 estérase

Il est démontré par les faits suivants :

—) L'injection intra-dermique de C1 estérase purifiée, déclenche chez le sujet normal une boule d'oedème peu intense, circonscrite, sans érythème, ni douleur et prurit.

—) Cette même injection chez le cobaye (Ratnoff et Lepow 1963) et chez ces sujets atteints d'OAH (Klemperer - 1968) est suivie d'une crise oedémateuse intense reproduisant l'oedème sous-cutané localisé.

Les lésions histologiques observées au niveau de la peau des sujets OAH et du cobaye étaient comparables à celles d'angio oedème :

- larges brèches vasculaires au niveau des veinules post-capillaires
- extravasation d'éléments vasculaires
- dégranulation modérée de mastocytes

(Willms - Kretschmer et col. 1970)

Contrairement à ce que l'on a pu observer chez le cobaye, (Ratnoff et Lepow 1963), l'administration d'antihistamiques ne prévient pas l'apparition des lésions chez l'homme (Klemperer 1968)

2 - Devenir des autres fractions du complément

Particulièrement C4 et C2 -

On a en effet observé que, dans les heures qui suivent une crise oedémateuse, les malades atteints d'oedème angioneurotique héréditaire, restent insensibles à une injection de C1 estérase, comme si les *substrats plasmatiques C4 et C2* avaient été consommés lors de la crise, ce qui indiquerait par ailleurs qu'un *peptide vaso-actif* serait généré de l'interaction de C1 s sur C4 et C2 (Klemperer - 1969).

Cela est confirmé par l'étude du métabolisme des substrats C4, C2 et C3.

. Carpenter et ses collaborateurs - 1969 - administrèrent à un malade OAH, la fraction C4 purifiée et marquée à l'Iode radioactif et firent de même avec les fractions C2 et C3.

Le degré du catabolisme des protéines injectées fut déterminé par l'analyse de la décroissance de la radioactivité protéique du plasma et la mesure directe de l'excrétion urinaire de cette même radio activité.

. En effet, chez de tels malades, le taux extrêmement faible de C4 est dû à un catabolisme très élevé : 3,7 à 8,8 du pool plasmatique par heure (0,9 à 2,7 % / H chez le sujet normal) résultant apparemment de sa destruction par la C 1 estérase activée et non imbibée. Constamment diminué, pendant et entre les crises, il n'en est pas tout à fait de même pour C 2 qui, bien que consommé également pendant la crise, son taux peut redevenir normal en période asymptomatique (Donaldson et Rosen - 1964; Austen et Sheffer - 1965; Laurell et col. 1966; Pickering et col. 1968; Ruddy et Austen - 1967).

Si la crise siège par exemple sur un membre et, est unilatérale, le taux de C 2 est plus bas dans le plasma prélevé du côté atteint que du côté sain.

La vitesse du catabolisme de C3 est normale, soit très légèrement augmentée. (Alper et Rosen - 1967; Carpenter - 1969), mais cela est sans signification car des sujets héréditairement déficients en C 3 ont une réponse normale à l'injection intra dermique de C1 stérase, c'est-à-dire la survenue d'une boule d'oedème transitoire, sans érythème, sans douleur ni prurit.

Par contre, chez des individus présentant un déficit héréditaire en C'2, l'injection de C 1 estérase reste sans effet (comme au décours d'une crise).

- A la lumière de ces expériences, il apparaît :

+ que la C 1 estérase (C1) formée en excès agirait essentiellement sur 2 fractions, C4 et C2, qui seront détruites - expliquant ainsi la diminution de leur taux sérique au cours et au décours immédiat des crises,

+ et serait responsable des troubles vaso-moteurs avec production d'un peptide vaso-actif :

3) Libération d'un peptide vaso - actif

Continuant ses travaux, V.Donaldson démontre l'existence d'un polypeptide qui augmenterait la perméabilité vasculaire.

- On sait que le plasma de sujets porteurs d'oedème angioneurotique héréditaire, prélevé pendant une crise d'angiooedème, augmente la perméabilité vasculaire, chez des sujets également porteurs d'oedème héréditaire, après injection intra-dermique - (Landerman - 1960) Ce fait n'est pas vérifié avec du sérum prélevé entre les crises -

+ V. Donaldson eut l'idée, en effet, de faire incuber un tel plasma (prélevé entre les crises) sur milieu siliconé, en présence d'EDTA ou de Citrate; l'activité sur la perméabilité fut générée au bout de 3 heures à la température de 38 ° C.

Cette génération de l'activité est bloquée par l'adjonction à ce plasma, de l'*Inhibiteur de la C1 estérase* ou l'*inhibiteur de Trypsine de Soya*.

. Ce facteur de perméabilité est un amino-acide de composition différente de la bradykinine : il ne contiendrait pas d'Acides Aminés aromatiques.

(V. Donaldson - 1970).

. Ce polypeptide dialysable, thermostable est doté d'une activité "Kinin - like " en ce sens :

- qu'injecté par voie intra-dermique, il augmente localement la perméabilité capillaire (sans douleur, ni rougeur, ni prurit).
- fait contracter l'utérus de rat, in vitro.
- in vivo, a un effet presseur chez le rat sain.

Néanmoins, il diffère :

. de la *Bradykinine* car est inactivé par la Trypsine et la Chymotrypsine; Sa mobilité électrophorétique est différente

. de l'*Histamine* et la *Sérotomine*, car anti histaminiques et antisérotamines sont sans action.

. de l'*Anaphylatoxine*, car l'injection à l'animal d'un immum sérum anti - C 2 ne modifie pas son apparition.

- PAR QUOI EST LIBERE CE POLYPEPTIDE ?

L'hypothèse selon laquelle ce polypeptide dériverait de C 2 est appuyée par le fait que des sérums anti-C4 en anti-C2 bloquent sa génération, mais pas le sérum anti-C3.

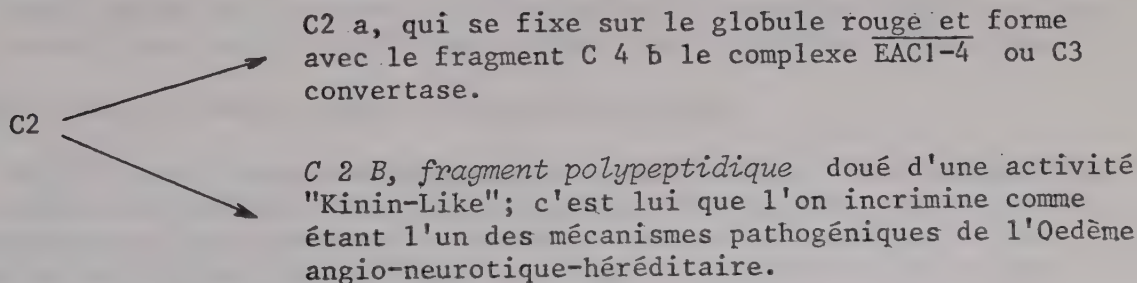
Ce qui a fait dire à de nombreux auteurs : Landerman 1960; E.L. Becker et Kagen 1964; Burdon et col. 1965 que l'ultime mécanisme des symptômes de l'angioedème était dû à une peptide hautement vaso-actif, voisin des kinines, probablement dérivé de C2 et qui n'était pas la bradykinine comme on l'avait postulé à l'origine.

La présence de C2 paraît donc indispensable à sa formation car il n'apparaît pas chez des sujets atteints d'un grave déficit héréditaire en C2.

Il est possible alors que ce polypeptide soit libéré à partir de C2 par la C1 estérase.

En effet, si la C1 estérase, en quantité trop faible pour agir sur la perméabilité vasculaire, est incubée avec un mélange de C4 et C2 humain, un peptide agissant sur la vaso-perméabilité est généré. (Klemperer, Rosen, Donaldson, 1969).

- Nous avons vu, lors du rappel sur la séquence d'activation du complément, que la fragmentation de C2 donnait naissance à 2 fragments distincts :



. Différentes substances peuvent agir sur ce facteur polypeptidique ou sur la C1 estérase.

+ *L'Héparine* :

Peut inhiber la formation du facteur polypeptidique ou inhiber son action.

Elle peut empêcher la génération du facteur PF/Lil, et celle de la C1 estérase, dans le plasma de sujets en rémission.

+ *L'Hémoclar ou héparinoïde de synthèse* ou ester sulfurique de pentosine, encore appelé le 8061 CB, bloque :

- C1 : 70 %

- C4)

- C2) 100 %

- C3)

- C5 : 30 %

Il est doué d'une activité anticomplémentaire 10 fois supérieure à l'héparine.

+ *L'Acide epsilon amino caproïque* :

S'il ne bloque pas l'action de la C1 estérase, du moins il peut empêcher son activation dans le plasma de sujets atteints d'Oedème de Quincke héréditaire, en inhibant la plasmine, et son précurseur, le plasminogène.

+ *L'inhibiteur de la Trypsine de Soya*

n'empêche pas l'action du polypeptide déjà formé dans le plasma des sujets malades, mais peut bloquer sa formation dans celui de sujets en rémission.

Par ailleurs, il bloque l'action de la Kallicreïne de la plasmine, et du facteur PF/Dil mais ne bloque pas la C1 estérase.

+ *L'inhibiteur sérique humain purifié de C1 estérase*

a les mêmes actions que l'inhibiteur précédent, à savoir l'inhibition des actions de la Kallikrémie, du facteur PF/Dil (Kagan et Becker), mais en plus celles de la C1 estérase.

. De toutes ces constatations, on peut déduire que le *facteur de perméabilité* dans le plasma de sujets atteints d'oedème angioneurotique héréditaire diffère de la kallicreïne, du facteur PF/Dil et de la C1 estérase - Mais ces substances peuvent intervenir à différents stades dans sa genèse (V.Donaldson)

. Le rôle de la *Kallicréine* paraît néanmoins important.

Le C1 s INA étant un inhibiteur naturel de la kallicréine, il a été démontré chez des sujets atteints d'oedème angioneurotique héréditaire, des taux élevés de Bradykinine, même pendant les phases de rémission, ceci par la non inhibition de la Kallicreïne; celle-ci activant "in vitro" C1, on a pensé qu'il était possible que la Bradykinine serve de médiateur dans l'O A H.

Talamo et ses collaborateurs (1969) ne le pensent pas, car pour eux, les taux de Bradykinine ne sont pas constamment élevés lors de l'angioedème, contrairement au polypeptide vaso-actif.

Des études de Landerman, Webster, Becker, Burdon et Ratcliff ont souligné le rôle de la Kallicréine plasmatique au cours de l'O.A.H.,

Selon eux, des molécules autres que la Kallidine ou la Bradykinine pourraient être libérées à partir de Kininogène, et avoir l'activité du facteur Kinin-like et perméabilisant.

En effet, le *Trasylol*, inhibiteur de la Kallicréine ne peut prévenir cette action perméabilisante du plasma, et suggère donc la possibilité d'intervention d'autres enzymes.

Néanmoins, I. Gigli (1968) a démontré qu'il existait une *augmentation* de l'activité estérasique et hémolytique de C 1 après contact avec la *Kallicréine*.

4) Influence du facteur Hageman activé sur l'activation de la C1 estérase.

V. Donaldson et ses collaborateurs (1968) démontrèrent que le facteur Hageman activé, et l'Urokinase pouvaient activer la fraction C1 dans le sérum de sujets OAH. Ils se sont aperçus en effet que des préparations très purifiées de facteur XIIa augmentaient l'activité de C1. Ce facteur XII activé et purifié n'induisant l'activité d'hydrolyse de l'ATEe que dans le sérum de sujets OAH.

Ils constatèrent par ailleurs que le taux de génération et la quantité de C1 estérase formée, étaient proportionnels à la quantité de facteur XII activé.

. Bien que le facteur XIIa n'induisse pas la formation de C 1 s libre dans le plasma normal, peut-il être une condition préalable à l'activation de la C 1 estérase ?

- Après activation, la C1 estérase provenant d'un sérum déficient en facteur XII, hydrolyse l'ATEe et inactive C 4 d'une manière quantitative-ment parallèle à l'action de la C 1 estérase provenant d'un sérum normal.

Cela prouve que le facteur XII favorise l'activation de C1, mais n'est pas indispensable à celle-ci.

. Des expériences complémentaires leur permirent d'étudier l'action de substances telles : l'inhibiteur de Trypsine de Soya, l'Héparine, et l'inhibiteur de la kallicréine : le *Trasylol*.

Ils constatèrent que ces substances n'avaient pas d'action inhibitrice directe sur la C 1 estérase, mais inhibaient l'effet du facteur XIIa sur l'activation de C 1 dans le plasma O A H, d'où la déduction que C1 serait peut être activé, après des étapes intermédiaires, par le facteur XIIa, et peut être inhibé par l'Héparine ou l'inhibiteur de Trypsine de Soya.

= Le facteur Hageman activé induirait donc la formation d'un facteur globulinique actif de perméabilité : *PF/dil.* (pré - albumin pré-kallikrein activator : *PKA*), qui à son tour agirait sur le système *Kallicréine-Kinine* et dont le point final serait l'activation de C1.

. Ce même facteur XIIa, induit la COAGULATION, en transformant le facteur XII (PRO-PTA) en facteur XI à (PTA);

. Il agit également sur le Pro-Activateur du Plasminogène et induit la FIBRINOLYSE par transformation du plasminogène en PLASMINE.

Cette même Plasmine - provenant de l'activation par la Streptokinase d'un plasminogène hautement purifié - serait responsable "in vitro" de la consommation du facteur XIIa avec libération secondaire de PKA - Toujours "In Vitro" Ratnoff et Naff (1967) ont montré qu'elle activait C1 -

Ainsi donc, l'activation traumatique ou apparemment spontanée du facteur Hageman suivie par la transformation du Plasminogène en PLASMINE ; la libération par le facteur XIIa de PKA qui convertit la prékallicreïne en KALLICREINE sont 2 phénomènes qui aboutissent à la libération d'enzymes protéolytiques, - PLASMINE et KALLICREINE - capable d'activer C1 en C1_i, ceci en dehors de tout conflit immunologique, c'est-à-dire Antigène - Anticorps.

La vraisemblance de ce schéma pathogénique a pour support l'emploi, avec une certaine efficacité clinique, de l'Acide epsilon amino-caproïque, et de son isomère : l'Acide Tranexamique, tous deux inhibiteurs, de l'activation du Plasminogène et par voie de conséquence, de la plasmine.

L'inhibiteur de la C1 estérase : C1 s_{INH}, (outre son action inhibitrice sur C1; la plasmine, la Kallikréine et le facteur XIIa) inhibe les capacités du facteur XIIa ou de ses fragments (P.K.A.) permettant l'initiation de la coagulation ou de l'activation du Plasminogène.

. Dans l'O.A.H. en l'absence de C1s_{INH}, il existerait un état chronique d'activation de C1. Les raisons pour lesquelles cette activation ne se ferait que de manière épisodique n'est pas clairement connu : les crises spontanées d'angioedème ou plus spécialement celles provoquées par un stress ou un traumatisme ne seraient-elles pas le reflet de l'activation du facteur XII avec pour conséquence Transformation du Plasminogène en plasmine et activation de C1 ? ou bien tout au plus, peut on dire que les crises ne se déclenchent que lorsque l'activation atteint un certain seuil.

Il est donc bien établi que le système des kinines et de la fibrinolyse sont intimement liés pour l'activation de C1 et l'initiation de la séquence des mécanismes biochimiques qui concourent à la formation de l'oedème angioneurotique héréditaire.

5) Un autre médiateur de la perméabilité vasculaire pouvant survenir lors des accès d'angioedème, est l'Histamine .

En effet, en 1967, G. Granerus, L. Hallberg, AB.Laurel et L.Wetterquist, notent l'existence de modifications du métabolisme de l'Histamine chez des sujets porteurs d'Oedème angioneurotique héréditaire.

Lepow et Ross, quant à eux, démontrèrent que l'administration sous-cutanée de C1s purifiée, provoquait la libération d'Histamine.

D'où provient l'Histamine ?

- Elle est libérée par l'Anaphylatoxine I et II, elles-mêmes issues des fragments C3a et C5a comme nous l'avons déjà vu.

Quel peut être son rôle dans l'oedème angioneurotique héréditaire ?

Il ne semble pas être primordial malgré des taux d'histamine urinaire augmentés durant les crises, et, nous l'avons vu, un léger hypercatabolisme de C3. On n'a cependant pas de preuve comme quoi l'Histamine n'est pas impliquée dans la pathogénie de l'affection puisque sa libération dans certains tissus peut avoir pour résultat des concentrations locales d'Histamine telles que les anti Histaminiques ne puissent entrer en compétition.

Néanmoins, il est difficile d'expliquer pourquoi les anti histaminiques sont sans effet dans la prévention de l'oedème particulier à cette affection.

La Cl estérase injectée par voie intra-dermique provoque - chez le cobaye - une libération d'*Histamine* qui peut être prévenue par les anti-histaminiques. Par contre, la même infection chez un *sujet bien portant*, les anti-histaminiques restent sans effet sur l'augmentation de la perméabilité observée.

Les travaux de Kataba et ses collaborateurs ont mis en évidence l'existence d'une protéase qui interviendrait dans la libération d'*histamine* lors de la lyse cellulaire.

Son action serait inhibée par une anti-protéase, - elle-même stimulée par l'inhibiteur de la C 1 estérase - empêchant ainsi la destruction du mastocyte et la libération d'*Histamine*.

Dans l'oedème angioneurotique héréditaire, l'absence de ClsINA signifierait donc aucun frein dans la libération d'*Histamine*, par diminution de l'anti-protéase et augmentation de la protéase.

6) *Juhlin et Mickaelson en 1969, firent des expériences qui renforcèrent la présomption d'une intervention du système Kallicreïne-Kinine dans la formation de l'oedème angioneurotique héréditaire.*

Pour cela ils pratiquèrent des injections intra-dermiques de Bradykinine, histamine et kallicreïne au niveau de la face antérieure de l'avant-bras, chez 2 lots de sujets :

—) sujets normaux - Lot n° 1

—) sujets atteints d'Oedème angioneurotique héréditaire - Lot n° 2.

Ils suivirent l'évolution de l'infiltration oedémateuse par des mesures effectuées à intervalles différents. C'est ainsi qu'après une réaction oedémateuse initiale (5 à 10 fois plus importante chez les sujets OAH), ils notèrent chez les malades du lot n° 2 une réaction oedémateuse retardée, 4 à 6 heures après l'injection, persistant jusqu'à 30 h. après.

L'hypothèse qu'ils émirent fut alors la suivante : L'oedème initial causé par l'injection d'*histamine* ou de Bradykinine, activerait la Kallicreïne plasmatique chez ces malades qui, dépourvus de l'inhibiteur correspondant, suffirait à créer un important oedème que des perfusions de ce même inhibiteur feraient disparaître.

. On retrouve donc la notion d'interaction des systèmes complément et kinines mais aussi de l'*histamino-libération*.

IV - Pour terminer ce chapitre de physiopathologie de l'oedème angioneurotique héréditaire, nous citerons 2 expériences visant à révéler au cours de cette affection, en plus des mécanismes déjà invoqués et en partie prouvés :

- L'existence d'un trouble généralisé paroxystique de la perméabilité capillaire

- et l'existence d'un activateur de Cl dans les sérums normaux et les sérums de sujets atteints d'oedème angioneurotique héréditaire.

a) *Le trouble généralisé de la perméabilité capillaire*

—) a été démontré par une étude personnelle chez 3 malades par le Professeur LAGRUE et ses collaborateurs en 1970.

Ce trouble de la perméabilité capillaire étant particulièrement net PENDANT les crises, il s'accompagne d'une hypovolémie avec hyper aldostéronisme secondaire, mis en évidence par l'augmentation de l'excrétion urinaire de la Tétrahydroaldostérone.

Ce qui a fait dire à l'auteur que ce trouble de perméabilité capillaire dû à la libération de polypeptide, n'était pas localisé aux zones cliniquement atteintes, ceci, malgré le caractère apparemment localisé des lésions.

—) chez notre malade n° 1, par l'étude des volumes circulants qui sont augmentés en période de crise.

b) *Existence d'un activateur de C 1 -*

En 1969, A.B. Laurell cherche à mettre en évidence la présence éventuelle d'un activateur de C1 dans des sérums normaux et des sérums OAH.

Elle pratique pour cela des expériences de fractionnement de ces 2 types de sérums, en les filtrant sur gel de Sephadex 200 en présence d'EDTA. Puis obtient par recombinaison, des différentes fractions l'indication de la présence d'un activateur de C1, celui-ci paraissant plus actif en présence de calcium.

Par ailleurs, elle constate que l'activation obtenue à l'aide de sérum normal est plus faible que celle obtenue avec les sérums OAH. Cela peut signifier :

- soit que la concentration de cet activateur est plus faible dans le sérum normal que dans le sérum OAH.

- soit que ces 2 types de sérums contiennent des activateurs différents.

Cette voie de recherche n'a pas abouti, et à l'heure actuelle il n'existe, à la base de cette maladie, qu'un seul défaut génétique expliquant les anomalies observées :

- Absence d'inhibiteur de la C1 estérase ou inhibiteur non fonctionnel.

V - *Aspects microscopiques et histologiques au niveau des tissus de sujets atteints d'Oedème angioneurotique héréditaire, en période de crise oedémateuse.*

A.L. Sheffer, S.M. Craig et ses collaborateurs observèrent des modifications de structures au niveau des tissus atteints lors d'une crise d'angioedème. Cette observation n'étant faite que chez des sujets porteurs d'oedème angioneurotique héréditaire, dont le diagnostic BIOLOGIQUE a été posé.

—) *Au niveau du tissu cutané*, l'Histologie révèle un oedème sous-cutané important : (séparation des faisceaux collagènes), une dilatation des veinules avec accumulation de mononucléaires, dégranulation partielle des mastocytes.

Ces données microscopiques furent confirmées en microscopie électronique.

Entre les crises, les biopsies cutanées n'ont montré aucune modification.

Il n'a pas eu de biopsie cutanée pratiquée chez nos deux malades.

—) *Au niveau des muqueuses :*

Les laparotomies pratiquées chez des sujets porteurs d'oedème angio neurotique héréditaire présentant une symptomatologie abdominale douloureuse - ce qui fut le cas pour nos deux patientes - permirent de mettre en évidence, outre une ascite séreuse importante, un oedème de jejunum; une muqueuse et s/muqueuse congestives et hémorragiques mais *absence de lésions inflammatoires spécifiques*.

La microscopie permit de localiser cet oedème à la partie *superficielle des villosités*.

—) *Au niveau du tractus respiratoire :*

. Macroscopiquement, on peut observer un gonflement du tractus tout entier.

. Sur le plan microscopique, les auteurs observèrent un aspect spongieux des cellules épithéliales de la muqueuse, avec des formations vacuolaires intracytoplasmiques, ainsi qu'un oedème sous-muqueux masquant les structures fibreuses sous-muqueuses.

La membrane basale bordant l'épithélium respiratoire était épaissie.

Ainsi donc peut on résumer les caractéristiques histologiques essentielles des tissus atteints chez des sujets porteurs d'un oedème de Quincke héréditaire en *période de crise* :

- oedème important
- dilatation capillaire et veineuse
- dégranulation modérée des mastocytes
- discrète diapédèse des cellules inflammatoires.

(lésions, en fait, identiques, à celles observées au cours de tout oedème de Quincke).

Classiquement, seuls tissu cutané, muqueuse, et sous-muqueuse du tractus digestif et respiratoire, exceptionnellement, du tractus urinaire, sont touchés chez les sujets O.A.H.

VI - Déficits congénitaux du système complément et l'apparition de glomérulo-Néphrite.

. Les déficits en C2 (qui sont nombreux), entraînent l'apparition de L.E.D.

. Les déficits en C4 (2 cas mondiaux chez des homozygotes), sont responsables de glomérulo-néphrite chronique : G N C.

. Les déficits en C1r, en C1sINA sont susceptibles d'entraîner une GNC, surtout membrano-proliférative; en absence de complément, l'élimination de l'AG et des complexes AG-AC ne se fait pas, ou mal.

Les fractions C4 et C2 sont nécessaires dans la lutte contre les agents viraux (Immunisation contre le DNA viral pourrait expliquer le LED ? : KOHLER-1974 ayant rapporté l'observation de 2 jumeaux vrais atteints d'OAH et de lupus érythémateux, dont la mère présentait également une OAH et un lupus érythémateux.

: *PICKERING et ses collaborateurs* - 1971 rapportent, quant à eux, le cas d'une jeune fille qui alors âgée d'une dizaine d'années, présentait des épisodes oedémateux intermittents, localisés aux extrémités et, occasionnellement aux paupières, n'ayant pour tout symptôme rénal, qu'une importante protéinurie, sans hématurie, la fonction rénale étant normale, comme le prouvèrent cléarances à la créatinine, créatininémie et urée sanguine.

Les taux sériques de C4 et C2 étaient abaissés, ainsi que le CH 50. Elle présentait en outre, ainsi que sa mère et l'une de ses soeurs, un déficit total en C1s INA.

Des biopsies rénales furent pratiquées à des âges successifs : 11 - 13 - 16 et 17 ans; les lésions histologiques observées furent alors les suivantes :

- prolifération cellulaire extensive mésangiale et endothéliale.
- épaississement de la membrane basale glomérulaire.
- lobulation et hyalinisation centro-lobulaire.

Des études immuno pathologiques révélèrent des dépôts granuleux d'IgG et de β 1 c globuline à la périphérie du lobule, le long de la membrane basale glomérulaire; - c'est-à-dire des lésions typiques de glomérulo-néphrites membrane-prolifératives lobulaires - (GNMP).

Bien que l'abaissement de C3 ne soit observé que dans 70 % des cas de GNMP, son taux fut, dans le cas présent, trouvé normal, caractéristique souligné par Ogg et ses collaborateurs.

Ces observations incitent à rechercher les signes biologiques, traduction d'affections immunologiques (anticorps anti-D.N.A.; anti-nucléaires) chez les sujets atteints d'un déficit congénital en complément.

L' O.A.H. est une affection bien définie qui ne laisse entrevoir aucune possibilité de déplétion en C4 et C2, autrement qu'au travers d'une activité irréfrenée de la C1 estérase non inhibée.

VII - Essai de Synthèse et voies de recherche -

. La pathogénie de l'O.A.H. laisse encore subsister, dans l'état actuel des recherches, de nombreuses inconnues.

. Nous savons maintenant que la principale caractéristique connue de l'affection est l'absence d'inhibiteur de C1 estérase : $\overline{\text{CI}}$ INA. Cette absence d'inhibition de C1 estérase entraîne une activité irréfrenée du $\overline{\text{CI}}$ avec consommation de ses substrats C4 et C2, mais également une facilitation du système kallicreine - kinine -

L'histamino-libération perd elle aussi un de ses freins naturels.

Cette absence réelle ou fonctionnelle de l'inhibiteur de C1 estérase a des effets plus variés et plus importants qu'on aurait pu le penser. Cependant cette anomalie qui existe de façon chronique et permanente chez les patients O.A.H ne révèle qu'épisodiquement ses effets.

- Le facteur Hageman, facteur "pivot" n'est peut être pas étranger à l'activation épisodique de C1.

Son activation déclenche :

- le phénomène de la coagulation
- le phénomène de la fibrinolyse
- la mise en jeu du système des kinines,

mais également l'activation du système complémentaire (+++).

Ainsi peut on essayer de schématiser son rôle au cours d'un accès oedémateux :

- Une agression ou un traumatisme entraîne une activation du facteur XII —)

- Facteur XIIa

—) mise en jeu du système formateur des kinines

—) activation du système complément : C1 - $\overline{\text{CI}}$

(directement, ou par l'intermédiaire de la Plasmine issue de la fibrinolyse induite également par le facteur Hageman activé).

A chaque activation, il y aura libération de substances qui augmentent la perméabilité capillaire :

- le complexe C4 - C2 —) libération d'un polypeptide vaso actif
- C3 —) libération d'anaphylotoxines I et II :
- Libération du complexe chimiotactique qui entraîne une lyse cellulaire avec libération de polynucléaires et de mastocytes —) Histamine.

Ces substances vont entraîner des troubles de la perméabilité capillaire avec des phénomènes vaso-moteurs :

- au niveau de la face
- au niveau de la peau et des muqueuses (laryngées ++ et intestinales).

- L'activation de C1 estérase ne semble pas être le seul élément à l'origine des troubles observés. Puisque C1 INA inhibe la kallikreïne et le facteur de perméabilité PF/Dil, et qu'il stimule l'anti-protéase qui empêche la libération d'histamine, on pourrait penser que ces mécanismes - complément - kallikreïne - kinines - histomino-libération, interfèrent entre eux, pouvant s'activer mutuellement et entraîner la libération du facteur peptidique "perméabilisant" découvert par V. Donaldson.

La similitude des modalités cliniques évolutives de l'O.A.H., et de l'oedème de Quincke allergique, permet de se demander si, sous l'effet d'infections réitérées ou de thérapeutiques médicamenteuses, il ne se produirait pas, dans ce dernier type, une rupture dans l'équilibre de ces différents systèmes enzymatiques qui contrôlent les facteurs de la perméabilité capillaire, causant ainsi, d'une manière passagère, une poussée oedémateuse (Blamoutier-1959).

- Par ailleurs, on ignore pourquoi la localisation cutanée de l'oedème survient dans l'enfance, l'apparition des crises abdominales plus tard, et la localisation laryngée dans la deuxième décennie; pourquoi certains sujets restent asymptomatiques très longtemps et d'autres présentent des tableaux dramatiques. Il en est de même pour la gravité des crises qui tend à diminuer au fur et à mesure que l'âge augmente.

Granerus - Hallberg et Laurell suggèrent une hypothèse originale en se basant sur le fait que différents systèmes enzymatiques s'influencent les uns, les autres. Ces mêmes systèmes pouvant être mis en jeu périodiquement, soit simultanément, soit séparément, ce qui pourrait expliquer la variété des manifestations cliniques oedémateuses.

. A côté des formes héréditaires, il existe, exceptionnellement, des déficits acquis en C1s INA. Ces déficits susceptibles d'entraîner des manifestations oedémateuses, ont été observés au cours de lymphoréticulopathies. (CALDWELL - RUDDY - SCHUR et AUSTEN - 1972).

- ETUDE SEROLOGIQUE DE
L'OEDEME ANGIONEUROTIQUE HEREDITAIRE -

ETUDE SEROLOGIQUE DE L'O.A.H.

I - DEPISTAGE DES SUJETS PORTEURS D'O.A.H.

- Dosage du complément total et de ses fractions

II - CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC PAR LE DOSAGE DU C1SINA

A) Etude antigénique

B) Etude fonctionnelle

1 - Méthode hémolytique

2 - Dosage de l'inhibition de l'activité estérasique

C) Dosage par méthode immunochimique

III - INTERPRETATION DES METHODES ET DES RESULTATS -

COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE -

1 - Interprétation des méthodes

2 - Interprétation des résultats

IV - MISE EN EVIDENCE D'UN TROUBLE DE LA PERMEABILITE CAPILLAIRE

V - ANALYSE CYTO GENETIQUE

Les données physiopathologiques permettent de comprendre les éléments du diagnostic biologique.

I - DEPISTAGE DES SUJETS PORTEURS D'OEDEME ANGIONEUROTIQUE HEREDITAIRE :

- par le dosage du complément total et de ses fractions :*

Matériel d'étude et résultats :

Nous avons dosé sur les sérums de nos malades :

- le complément total : CH 50*
- les fractions C1, C4, C2 et C3.*

Le CH 50 a été dosé par l'Institut Pasteur selon la technique de KABAT-MEYER

La moyenne est de 50 U 50 % / ml

Les valeurs normales s'échelonnent entre 32 et 68 U 50 % / ml

Les fractions C1, C4, C2 et C3, ont été appréciées par les dosages hémolytiques.

- Nous avons regroupé les résultats sur un même tableau -*

Des dosages sériques itératifs ont permis de mettre en évidence les résultats suivants :

. Pendant les crises d' O.A.H. :

- le complément est BAS -*

. En dehors des crises :

- CH 50 redevient normal*

- Les fractions sériques, qui malheureusement ne furent explorées qu'une seule fois, montrent en ce qui concerne 2 d'entre elles, C4 et C2, un profil particulier :

- En effet, les 2 fractions C4 et C2 sont abaissées d'une manière franche :*

. 3 à 30 % de la valeur normale, en ce qui concerne C4.

. 25 à 50 %, en ce qui concerne C2.

Les autres fractions, C1 et C3, sont à des taux normaux.

DOSAGES DU COMPLEMENT SERIQUE TOTAL DE SES FRACTIONS
ET DE L'INHIBITEUR DE C1 ESTERASE

	PENDANT LES CRISES		EN DEHORS DES CRISES				
		CH 50 *	C1 *	C4 *	C2 *	C3 *	$\overline{\text{CIINA}}$ **
Mme M.A. Ca... Malade n° 1	36,5	76,9	806,4	192	104	124	0
Fille de malade n° 1		80	556	712	275	147	0
Mme M.N. CL... malade n° 2		117	709	384,6	232	143	0
Fils de malade n° 2	21,50	147	746	1130	327	172	12,6
Résultats normaux	138,20	+ -73,34	500 à 800	1682 ±580	329	157 ±57,5	4 à 12

* Unité CH 50 / ml

** U / ml

II - CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC PAR LE DOSAGE DU C1SINA -

A - Etude antigénique de l'Inhibiteur : C1 S INA

Rosen et ses collaborateurs montrèrent qu'il existait 2 variantes génétiques d' OAH (1965).

. Dans 85 à 90 % des cas, environ, il s'agit de l'absence de synthèse ou synthèse insuffisante de C1INA. On parle alors d'OAH par déficit quantitatif en C1 INA.

. Les 5 à 10 % des cas restants, représentent la "variété génétique rare" de l'OAH. Il y a synthèse en quantité normale d'une PROTEINE ANORMALE, c'est-à-dire NON FONCTIONNELLE. Il s'agit dans ce cas d'un OAH par déficit qualitatif en C1 INA.

Récemment, ce dernier type d'OAH s'est subdivisé en sous-types, en se basant sur les différentes propriétés biochimiques de l'inhibiteur anormal (Rosen - 1971).

- Cette molécule anormale refléterait une mutation dans la gène de structure affectant les propriétés fonctionnelles de la protéine, mais laissant ses déterminants antipériques intacts. En effet, il y a une identité immunologique entre les inhibiteurs anormaux et le C1 INA normal. Mais ils ne peuvent cependant pas inhiber l'activité estérasique de C1.

Des techniques variées et complexes tentent de déterminer des modifications de structure par rapport à la protéine normale :

- double diffusion sur gel d'Agar
- Electrophorèse sur gel SDS - acrylamide
- Immunoélectrophorèse croisée (Laurell-1965)
- Micro-électrophorèse sur agarose avec solution Tampon à base de lactate de calcium

Les caractéristiques structurales de cet inhibiteur anormal peuvent être résumées ainsi :

- Mobilité électrophorétique plus lente
- Poids moléculaire plus élevé
- Capacité de fixation avec la C1 estérase et
- Aptitude à inhiber l'hydrolyse de l'ATEe, différentes de l'inhibiteur normal.

Par contre :

- La comparaison entre la composition en acides aminés des 2 inhibiteurs ne montre pas de différence majeure (comparaison affectée par rapport à celle d'un inhibiteur purifié - Haupt - Heimbürger - Kranz - et Schwick - 1970).

Néanmoins, on ne peut pas conclure à leur identité stricte (car méthodes encore peu sensibles).

B - Etude fonctionnelle

1) La méthode hémolytique qui consiste à mettre la fraction C1 purifiée avec le sérum à tester puis à mesurer l'activité C1 résiduelle.

2) Dosage de l'inhibition de l'activité estérasique :

C'est à Lévy et Lepow. en 1959 que nous devons la première démonstration, dans le sérum humain, de l'action inhibitrice d'une α 2 globuline sur le premier composant du complément : la C1 estérase.

Leurs premières observations concernèrent la capacité qu'avait cet inhibiteur de bloquer l'activité estérasique de la C1 estérase sur le substrat synthétique qu'était la N acetyl - L - Tyrosine éthyl ester (ALTEe)

Partant de ce principe, on fait agir C1 estérase sur le substrat synthétique, ALTEe, en présence de dilutions variables du sérum à étudier :

-) Le sérum d'un sujet normal inhibe l'activité estérasique
-) Le sérum d'un sujet atteint d'OAH est dépourvu de cette activité estérasique.

Le dosage du $\overline{\text{C1}}$ INA se fait en 3 étapes. Nous ne les détaillerons pas, mais se décomposent comme suit :

- Préparation de C1 estérase
- Dosage de son activité estérasique sur le substrat ALTEe.
- Enfin, dosage du $\overline{\text{C1}}$ IN. Aproprement dit.

Par convention, une unité de $\overline{\text{C1}}$ INA inhibe 10 unités de C1 estérase. Le résultat est exprimé par le nombre d'unités contenues dans 1 ml de sérum.

La moyenne de la valeur normale du $\overline{\text{C1}}$ INA concorde chez tous les auteurs qui l'ont dosé.

- $7,2 \pm 0,42$ U / ml pour Levy et Lepow.
- $6,0 \pm 1,84$ U / ml pour V. Donaldson
- $6,01 \pm 3,6$ U / ml pour le laboratoire du Pr Hartman.

Cette valeur de $\overline{\text{C1}}$ INA subit des variations physiologiques

—) avec le sexe

- . $5,68 \pm 2,5$ U / ml pour le sexe féminin
- . $6,22 \pm 2,18$ U / ml pour le sexe masculin

—) avec l'âge :

Les valeurs sont plus élevées dans le jeune âge

- . $7,66 \pm 2,24$ U / ml

C) Dosage par méthode immunologique :

L' α -2 glycoprotéine, inhibiteur de la C1 estérase ayant pu être isolée et purifiée, il a été possible de fabriquer des immuns sérums mono-spécifiques.

L'immunodiffusion radiale de Mancini est une de ces méthodes. Nous n'en rappellerons pas le principe.

Le taux normal, par cette méthode, est de :

$$21,3 \pm 8,7 \text{ mg/l.}$$

Ce taux est très nettement inférieur chez les sujets OAH, voir chez certains membres asymptomatiques de leur famille.

. Nous avons donc dosé sur le sérum de nos deux malades l'inhibiteur C1SINA.

Ces dosages ont révélé l'absence totale de la protéine inhibitrice, absence que l'on ne retrouvera qu'une seule fois parmi le reste de la famille investiguée : en l'occurrence la fille de notre malade I.

On peut donc affirmer dès maintenant que nos deux malades présentent un Oedème Angioneurotique Héréditaire par déficit quantitatif en inhibiteur de la C1 estérase.

III - INTERPRETATION DES METHODES ET DES RESULTATS - COMPARAISON AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE -

1) Interprétation des méthodes :

Toutes les techniques employées pour le diagnostic de l'OAH ont des limites :

+ L'inhibition de l'activité estérasique permettant le dosage du $\overline{\text{C1}}\text{INA}$ bien que jugé comme relativement insensible (Gigli - Ruddy - Austen) n'en est pas moins primordiale.

L'absence d'activité fonctionnelle de $\overline{\text{C1}}\text{INA}$ est ainsi mise en évidence chez les sujets OAH, ceci même en l'absence des signes cliniques de l'affection.

+ La réaction d'immuno-Hémolyse est semi-quantitative, néanmoins le titrage Hémolytique de C4 détecte avec sûreté les sujets OAH, ceux qui sont asymptomatiques et ceux à qui $\overline{\text{C1}}\text{INA}$ fait défaut mais qui n'ont jamais eu de crises.

+ Enfin, l'immuno diffusion radiale avec Anticorps spécifique, ne donne pas de renseignement sur l'état fonctionnel de la protéine inhibitrice. C'est pourquoi ces limites ont conduit à employer des techniques plus perfectionnées;

2) Interprétation des résultats - Comparaison avec les données de la littérature.

- Une étude portant sur des sujets OAH appartenant à 5 familles, a permis à l'équipe du Pr Hartman de faire les constatations suivantes :

. PENDANT LES CRISES :

+ CH 50 est très diminué, comme nous l'avons constaté pour nos malades. Les statistiques publiées situent les taux entre 0 et 5 U 50 % / ml/

+ Les 2 fractions C4 et C2, substrats naturels de la C1 estérase sont également très abaissés -

- Valeurs s'échelonnant de 1 à 190 U 50 % / ml pour C4 (valeur normale : 925 U 50 % / ml).

et de 2 à 19,3 U 50 % / ml pour C2 (valeur normale 409 U 50 % / ml).

. EN DEHORS DES CRISES :

Ils constatèrent une nouvelle diminution du taux de CH 50, dans des proportions moindres, cependant que précédemment, ceci chez certains de leurs patients. Nous l'avions trouvé à un taux normal chez nos malades.

La diminution de CH 50 est *le reflet de celle de la fraction C4* (3 à 30 % de la valeur normale, et de *celle de C2* (25 à 50 % de la valeur normale) constatées également des 2 côtés.

. AU-DE COURS IMMEDIAT D'UNE CRISE :

Ces mêmes auteurs pratiquèrent un dosage du CH 50 qu'ils trouvèrent à un taux NORMAL, alors que les 2 fractions C4 et C2 étaient toujours ≤ 50 % de leur valeur normale.

Nous n'avons pas pratiqué de dosages dans ces conditions-ci.

- Dans les cinq familles étudiées par l'équipe du Pr Hartman, tout comme celle investiguée dans le service du Pr MOTIN, le sérum des sujets OAH était dépourvu en permanence de l'inhibiteur de la C1 estérase. Cela est en accord avec la majorité des auteurs (V.Donaldson - Harpel)

. *La C1 estérase non inhibée, non freinée va exercer une action permanente sur ces 2 substrats naturels C4 et C2.*

- Cette action sera relativement compensée *en dehors des crises* puisque C4 et C2 bien qu'abaissés, le seront moins *qu'au cours d'une crise* où leur taux est à peu près nul.

A noter cependant qu'*en dehors des crises, C2 peut quelquefois, avoir un taux normal.* (Donaldson et Rosen 1964; Austen et Sheffer 1965; Laurell et ses collaborateurs 1966; Pickering et ses collaborateurs 1968; Ruddy et Austen - 1967)

Le devenir du complément total est le reflet de celui des 2 fractions ci-dessus. Pratiquement nul pendant les crises, il revient à des taux normaux ou sub-normaux en dehors ou au décours des crises OAH.

En effet, *au décours immédiat d'une crise*, les taux C4 et C2 remontent à un taux représentant environ 50 % de leur valeur normale. On ne s'explique pas alors pourquoi les sujets OAH restent insensibles à l'injection sous-cutanée de C1 estérase purifiée, comme s'il était apparue une véritable *Tachyphylaxie* (Klemperer 1968).

Notons également la présence chez des sujets ayant une forme clinique atténuée d' OAH, d'un taux de C4 très bas, témoin de l'activité permanente de la C1 estérase, aussi minime soit-elle. C2 est Sub.normal (référence à la fille de notre malade n° 1).

IV - MISE EN EVIDENCE D'UN TROUBLE DE LA PERMEABILITE CAPILLAIRE -

Elle se fait grâce à la détermination des volumes circulants :

- par les globules rouges marqués au Tc 99 m
- par l'albumine marquée à l'Iode 131.

Une augmentation des volumes circulants traduit une extravasation des protéines, donc un trouble de la perméabilité capillaire.

Les résultats de cet examen pratiqué en période de crises et en dehors de celles-ci, sont significatifs :

	EN PERIODE DE CRISES	EN DEHORS DES CRISES
<i>G R marqués</i> <i>au Tc 99 m</i>	5, 12 l <i>volume théorique 3,8l</i>	5mn = 4,12 l 10mn = 3,78 l 30mn = 4,04 l
<i>Albumine $\pm$</i>	9,5 l <i>volume théorique = 5 l.</i>	5mn = 5,32 l 10 mn = 4,58l 30mn = 5,26 l

Nous constatons donc qu'en *période de crises*, il y a une augmentation considérable des volumes circulants, donc un trouble de la perméabilité capillaire non moins important (responsable des douleurs abdominales - des oedèmes des membres).

En dehors des crises, tout rentre dans l'ordre car les volumes circulants ont des *valeurs superposables au volume théorique* de chacune des techniques utilisées.

Ce trouble de la perméabilité capillaire est la conséquence de l'activation intravasculaire du système complément (libération de C4 a 2b).

V - L'ANALYSE CYTOGENETIQUE :

De pratique encore peu courante, les examens chromosomiques ne montrent aucune anomalie, tout au moins par les techniques actuelles.

Le diagnostic clinique de l'Oedème angioneurotique héréditaire est confirmé par l'absence d'activité enzymatique de l'inhibiteur de C1 estérase et les variations du complément total et des fractions C4 et C2, caractéristiques de l'affection.

Néanmoins, aucun de ces examens ne permet un diagnostic de gravité et d'évolutivité dans le temps.

Par contre, les groupages HL-A, lorsqu'ils ont été faits, n'ont pas révélé de liaison entre le gène C1sINA déficient et le chromosome 6.

C'est l'inverse pour les déficits en C4 et en C2 où il existe une liaison formelle avec les groupages leucocytaires (haplotype A 10, W 18 pour le déficit en C2).

- PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES -

Malgré les progrès récents dans la compréhension de la physiopathologie de l'oedème angioneurotique héréditaire, la multitude des thérapeutiques proposées prouve bien leur relative inefficacité.

I - LES THERAPEUTIQUES TRADITIONNELLES -

- Principales étapes :

. OSLER, en 1888, constate que la morphine peut atténuer les crises abdominales. Mais BIERING, en 1956, dénonce les dangers d'une utilisation à long terme de la morphine dans cette maladie qui se veut chronique.

. MORRIS, en 1904, rapporte la première trachéotomie pour oedème laryngé aigu chez un patient atteint d'OAH.

. SPAULDING, (1955) souligna à nouveau l'importance d'une trachéotomie précoce face à une obstruction respiratoire progressive.

. En 1949, SHELDON, SCHREIBER et LOVELL sont les premiers à rapporter l'indication d'une désensibilisation à l'histamine ou d'un traitement à la Diphenhydramine.

Bien que soulageant temporairement le malade, cela ne prévient pas l'apparition ou la récurrence de l'oedème laryngé.

. Enfin, une caractéristique ESSENTIELLE est soulignée par JUHLIN et MICHAELSSON (1969) : l'insensibilité aux thérapeutiques anti-allergiques habituelles (corticoïdes - anti-histaminiques) manifestée par les sujets OAH (+++).

II - LES THERAPEUTIQUES ACTUELLES :

Nous les schématisons ainsi :

- Le traitement des accès aigus
- Le traitement au long cours ou encore préventif
- Le traitement en vue d'une intervention chirurgicale portant en particulier sur la région maxillo-faciale.

A - Le traitement des accès aigus

A1 : Le traitement symptomatique :

1) En cas d'atteinte pharyngo-laryngée :

Bien souvent, c'est l'oedème pharyngo-laryngé qui suscite l'hospitalisation avec intervention d'urgence.

- Intubation ou plus fréquemment trachéotomie d'urgence ont été pratiquées, seul geste permettant de sauver le malade d'une mort certaine.

Spaulding en 1965, a remis en évidence ce traitement d'urgence qui a pu sauver, nous l'avons constaté dans un cas, des malades à plusieurs reprises.

Mais parfois l'apparition de l'oedème laryngé est tellement rapide, que la mort est presque instantanée (Blamoutier).

Landerman signale que chez une de ses patientes, la progression de l'oedème pharyngé aurait été stoppé - cela plusieurs fois - par des injections répétées de Diphénhydramine, voir d'ACTH en intra-veineux, et même de la Prométhazine, à la dose de 100 mg IM.

Néanmoins, la trachéotomie ou l'intubation d'urgence, parfois difficile restent le seul geste efficace capable de sauver un malade en pleine détresse respiratoire. C'est la raison pour laquelle une hospitalisation est indispensable chez tout sujet OAH, en cas d'atteinte de la face ou de la cavité buccale car un oedème de la glotte est toujours possible.

2) En présence de crises douloureuses abdominales

. Outre une réanimation hydro-électrolytique classique, instituée en cas de vomissements importants ou de diarrhée profuse,

. Il faut insister sur l'élément algique de cette affection.

- La morphine autrefois préconisée, fut abandonnée à cause de ses effets secondaires.

- La prométhazine, anti-histaminique fut employée avec un certain résultat par Landerman chez un de ses malades.

A l'heure actuelle, les auteurs sont d'accord pour dire que les spasmolytiques soulagent les douleurs, mais par ailleurs que les corticoïdes et anti-histaminiques sont inefficaces, tout au moins employés seuls.

. Bien que la régression de la symptomatologie douloureuse abdominale (qui traduit l'atteinte de la muqueuse digestive par l'oedème) soit en général spontanée, en 24 - 48 h., elle a fait une fois l'objet d'hospitalisation pour notre malade n° 2.

La thérapeutique qui fut appliquée découla des principes physiopathologiques que nous avons énoncés. Elle fait appel à des médicaments d'origine variée, ayant des avantages, mais aussi des inconvénients.

A2 : La thérapeutique médicamenteuse :

Le traitement spécifique de l'O.A.H. n'existe pas; seul un inhibiteur de synthèse serait véritablement efficace; toutes les autres thérapeutiques reposent sur des arguments physiopathologiques, dont le point d'impact intéresse un ou plusieurs facteurs responsables, mais malheureusement pas la totalité.

1) L'Acide epsilon amino-coprolique : EA CA -

Il constitue peut être le traitement le plus efficace.

. L'EACA se manifeste par des effets biologiques variés, aussi bien in vivo qu'in vitro.

Il est en particulier utilisé comme agent anti fibrinolytique, mais également dans le traitement prophylactique des sujets OAH dans le but de diminuer la fréquence des crises, que celles-ci soient spontanées ou consécutives à un acte chirurgical portant en particulier sur la région maxillo-faciale (+++)

. Les avis sont très partagés en ce qui concerne l'efficacité de l'EACA au cours des accès; néanmoins il convient d'essayer d'expliquer le mécanisme d'action de cette drogue au cours de l'oedème angioneurotique Hériditaire.

. Cette substance est un inhibiteur de l'activation de la première fraction du complément : C 1 .

En effet, des études "in vitro" ont démontré que l'EACA inhibait la conversion du plasminogène en plasmine induite par la Streptokinase (ABLONDI et ses collaborateurs 1959; ALKSAERSIG et ses collaborateurs 1958), par l'urokinase (ALKSAERSIG) et l'activation du plasminogène (KAPLAN-AUSTEN-1971) ayant de ce fait "comme un effet direct sur la plasmine".

. L'EACA s'oppose essentiellement à l'activation du plasminogène; il s'agit plutôt d'un Anti-Activateur du Plasminogène, qu'un anti-plasmine vrai.

. L'EACA agit également sur le système complément en facilitant "la génération" de l'anaphylatoxine due au clivage spontané de C3, soit par inhibition de l'inactivateur de l'anaphylotoxine soit celle de l'inactivateur du fragment C3b (C3bINA) (Vallota - 1973; Vogt - 1974).

. Puisque nous savons maintenant que la plasmine peut activer C1 en $\overline{C1}$, détruire les propriétés fonctionnelles de l'inhibiteur de la C1 estérase ($\overline{C1}$ INA) et cliver directement C3, on comprend mieux les conséquences d'une influence éventuelle de l'EACA sur le système complément par le biais de son action sur la plasmine.

. Des études tendant à prouver l'influence de l'EACA sur la fraction C1 dans le sérum humain, sur des fractions C1 et $\overline{C1}$ isolées, révélèrent, une inhibition SELECTIVE de C1 sous atteinte des autres fractions du complément à savoir C4, C2, C3 et C9, et une inhibition de l'activation INTRINSEQUE de même C1, sans atteinte toutefois du site actif de la molécule. (SOTER, AUSTEN, et I.GIGLI - 1975)

. L'EACA inhibe l'activité hémolytique de la fraction C1, que celle-ci soit déjà fixée ou non au reste intermédiaire EAC4, mais son action n'est pas réversible que si elle intervient AVANT la fixation de C1 sur EAC4, ce qui laisserait supposer une action sur le composant, soit de fixation, soit d'activation, ou bien son interaction avec les composants ultérieurs de la séquence.

. En conclusion, on peut dire que la principale action de l'EACA est de limiter l'activation de la fraction C1 ou $\overline{C1}$ et par extension empêcher l'activation épisodique de C1, telle qu'on l'observe au cours de l'OAH.

C'est en ce sens que l'on comprend le bien-fondé d'une telle thérapeutique donnée à titre PROPHYLACTIQUE, et au long cours; cela se conçoit moins bien en tant que traitement curatif d'une crise aiguë, car pour être efficace, l'EACA doit être donné de manière PRECOCE, condition qui n'est pas toujours réalisable.

. Landerman en 1962, traita à 3 occasions, avec des doses de 10 g d'EACA, une patiente OAH présentant une crise abdominale et un oedème cutané sans amélioration clinique nette.

. Pour le Pr Lagrue, cette thérapeutique a été efficace dans 1 cas.

. Juhlin et Michaelsson ont obtenu un effet défavorable chez leurs 2 patients.

. Champion et Lachman (1969) pensent que le traitement des épisode oedémateux isolés, par l'EACA, est néanmoins valable.

La dose préconisée était de 30 g par jour dès le début d'une crise, que l'on prolongeait pendant quelques jours.

L'emploi d'EACA à fortes doses et à long terme n'est pas, nous le verrons dénué de dangers. C'est pourquoi, à l'heure actuelle - tout le monde est d'accord - on préfère employer, même en tant que *Thérapeutique d'Urgence*, un isomère de l'EACA, mieux toléré.

2) *L'Acide Tranexamique* ou Acide Trans-4 amino methylcyclohexane - 1 - carboxylique, dont le nom commercial est "FRENOLYSE"; qui bloque l'action de la plasmine, mais également l'activation du plasminogène induite par la streptokinase.

Les doses varient avec chaque patient et suivant l'importance de la crise.

SHEFFER, AUSTEN et ROSEN (1972) ont démontré, après essai en double aveugle avec la Frenolyse qu'une dose efficace de Tenolyse de 1g/j correspondait à une dose de 18 à 20 g d'EACA. Donc dose moindre pour efficacité égale sinon supérieure .

. En ce qui concerne nos 2 malades, nous avons à plusieurs reprises, dans le Service du Professeur MOTIN, été amenés à employer - en thérapeutique d'urgence - *la Frenolyse*.

Les doses utilisées dépendirent de la gravité et de l'importance de la crise oedémateuse.

* 1 fois à la dose de 8 grammes par 24 h. à raison de 4 grammes en I.V. d'emblée et 1 g / 6 h. pour une symptomatologie LARYNGEE, chez la malade n° 1.

* 1 fois à la dose de 6 grammes par 24 heures à raison de 1 gramme I.V./ 4 h., pour un début de manifestation dyspnéique laryngée et 1 fois à la dose de 2 g par 24 h. pour un syndrome douloureux abdominal - à un mois d'intervalle - chez notre deuxième malade.

Ajoutons que la Frenolyse a été donnée en Association avec de l'Héparine et des Corticoïdes .

. Les crises, dans tous les cas, rétrocedèrent en 24 heures.

L'éventail des thérapeutiques proposées pour le traitement de l'OAH ne se limite pas à ces deux médications; toujours en accord avec les données physiopathologiques de l'affection il faut citer :

3) *Les médicaments à action anti-kallikreine anti-bradykinine :*

+ Au nombre de deux, identiques d'action bien que d'origine différente :

- le Zymofren, extrait de la parotide de boeuf.

- L'Apronitine (ou Trasylol) extrait du poumon de boeuf

ils inhibent également la Trypsine, chymotrypsine et plasmine.

Utilisés principalement à titre d'anti-fibrinolytiques, Frei et ses collaborateurs, mentionnèrent (1968) un patient OAH qui fut nettement amélioré après avoir été traité avec du Trasylol.

Les études ont surtout porté sur le Trasylol.

- De 1/2 vie courte, il est éliminé par le rein après passage dans le Foie.

De longues périodes de rémission observées chez les sujets ainsi traitées pourraient faire penser à la persistance d'un taux sanguin suffisamment élevé. Ce qui n'est pas le cas. Aussi, Juhlin et Michaelsson suggèrent que le Trasylol ait pour action d'épuiser ou d'inactiver pour un certain temps un précurseur de la Kallicreine.

Par ailleurs, Donaldson constata qu'in Vitro, et à forte dose (625 U/ml), ce produit inhibait partiellement la génération de la C1 estérase, en présence de facteur Hageman, mais ne bloquait pas l'action estérolytique de la C1 estérase.

. Quelques observations mentionnant l'emploi du Trasylol lors d'accès d'oedème laryngé font état de nette amélioration clinique plus RAPIDE qu'avec le traitement substitutif par le PLASMA FRAIS. (Pickering - Good - Kelly - Gewurz - 1969. Beck - Wills - Davies - Lachmann - Sussman - 1937).

. Les doses préconisées se situent entre 300 et 500.000 Unités, passées en un temps variable : 10 mn à 2 h maximum.

. Il faut savoir que l'emploi de tels médicaments à doses élevées n'est pas dépourvu d'effets secondaires, à savoir des *chocs anaphylactiques sévères qui furent observés à plusieurs reprises, cela au cours de Traitements itératifs.*

. Nous avons, dans le service employé une fois le Zymofren à raison de 500.000 U en I.V. lent (12 h) pour un début d'oedème laryngé chez notre malade n° 1.

Le traitement fut apparemment efficace puisque la symptomatologie ne s'aggrava pas et même s'amenda en 24 heures.

4) Traitement par transfusion de plasma frais

L'administration de plasma frais a été proposée afin d'apporter l'alpha-2-glycoprotéine, protéine inhibitrice de la C1 estérase, qui fait défaut ou qui est anormale, au cours de l'O.A.H. (Pickering-Kelly-Gewurz et Good 1969).

Ceux-ci ont fait état de 2 améliorations de l'état clinique chez 2 sujets OAH, et plus récemment Cohen et Peterson (1972) à propos d'un cas.

D'une façon générale, ces auteurs notèrent l'inefficacité de la Thérapeutique habituelle sur l'oedème laryngé dont étaient atteints les malades, et sur les crises douloureuses abdominales.

Par contre, ils constatèrent l'amélioration clinique de leurs patients, en moyenne 40 minutes à 1 heure après la mise en route de la perfusion de plasma frais.

La quantité de plasma frais transfusée et la rapidité de passage varient avec les écoles :

- 400 ml en 2 h. pour Pickering - (1969)
- 1500 ml en 50 mn pour Cohen - (1972)

. Pickering Apporta la preuve objective que cette perfusion avait fourni l'inhibiteur qui faisait défaut en étudiant le système complément avant - pendant - et après la crise.

Il constata une diminution de l'activité estérasique du sérum, concomitante avec l'amélioration clinique, durant la perfusion de plasma.

Il attribua ainsi aux transfusions de plasma frais la responsabilité des rémissions observées.

- Rapidité d'action, efficacité certaine d'après ceux qui l'ont employé, on peut néanmoins se demander dans quelle mesure le plasma frais n'est pas dangereux par le fait qu'il fournit des substrats (C4 et C2) aux enzymes plasmatiques, risquant ainsi d'aggraver et de prolonger la crise - cela expliquerait le peu d'adeptes de cette thérapeutique - mais aussi par l'éventualité toujours possible de contracter une Hépatite (+++).

La thérapeutique idéale serait l'administration de concentrés de préparations purifiées d'inhibiteur de la C1 estérase; la réalisation en est impossible à l'heure actuelle car la purification est coûteuse, et il faut savoir par ailleurs que la durée de vie de cet inhibiteur dans le compartiment vasculaire est brève. La demi-vie a été évaluée à 4 jours.

5) Place de l'Adrenaline dans le traitement de l'OAH :

- Roth et ses collaborateurs (1975) en dépit des échecs signalés dans la littérature, suggèrent l'emploi de doses élevées d'Epinéphrine dans le traitement de l'OAH.

. 2 de leurs malades traités ainsi virent leurs accès oedémateux diminuer en durée, intensité, sans l'apparition d'effet secondaire. L'emploi de doses importantes d'Epinephrine - 1 cc à 1/1000 par heure, jusqu'à un total de 8 à 11 cc - diminuerait la perméabilité capillaire et veineuse.

- Une telle thérapeutique suppose bien sûr le respect des contre-indications.

6) Rôle de l'Héparine dans l'OAH -

Son emploi peut se justifier à titre de prévention des effets nocifs consécutifs à la libération des enzymes protéolytiques activés par l'intermédiaire du facteur Hageman, dont l'activation avec pour conséquence entre autre, la Transformation du plasminogène en plasmine, laquelle, on sait, active la fraction C1, serait responsable pour une partie des crises spontanées d'oedèmes, et plus spécialement celles provoquées par un stress ou un traumatisme mais également à titre préventif des thromboses pouvant intervenir sous Frenolyse.

Nous l'avons employée, dans le service du Professeur MOTIN à 3 reprises, une fois pour notre malade n° 1, 2 fois pour la malade n° 2, en association avec la Frenolyse et des corticoïdes : Solumédrol en particulier.

Nous l'avons administré à la dose de 40 mg / 4 H avec surveillance régulière du temps de coagulation. Nos deux malades ne présentant pas, bien entendu, de contre-indication à une thérapeutique anticoagulante.

L'Hémoclar ou (80 6 1 CB) est à préférer car 10 fois plus actif que l'Héparine (Dr Berthoux).

La dose préconisée serait alors de :

- 300 à 600 mg/ 24 H en perfusion continue (dose très anticoagulante).

- ou de 100 mg intraveineux toutes les 8 h.

7) *La Corticothérapie est-elle inefficace ?*

Bien que ce soit affirmation pour de très nombreux auteurs, nous avons constaté très souvent - alors que nous la croiions comme seule thérapeutique efficace, avant la découverte des éléments physiopathologiques de l'affection - une très nette amélioration de la symptomatologie oedémateuse (n°1)

- Nous employons essentiellement le solumédrol avec pour posologie de base 240 mg en intra-veineux direct, renouvelable si nécessaire, soit à raison de 40 mg/4 heures.

+ Citons pour mémoire les Anti-Histaminiques tels la Prométhazine, dont tout le monde s'accorde à reconnaître l'inefficacité totale au cours de la maladie de Quincke HEREDITAIRE, contrairement à l'expérimentation animale.

* Les thérapeutiques médicamenteuses mises à notre disposition pour traiter les accès aigus d'OAH sont, nous le voyons, variées et nombreuses; mais sont-elles réellement efficaces ?

. Sur un plan purement physiopathologique, l'emploi de plasma frais, d'anti-activateurs du plasminogène et anti plasmines : l'EACA ou l'acide tranexamique, d'inhibiteurs enzymotiques : Zymofren - Trasylol, paraît satisfaisant.

Dans la pratique, les résultats obtenus sont très diversifiés. Nous pensons en fait que pour être très efficace, il faut associer les thérapeutiques médicamenteuses entre elles, et les administrer tôt, dès le début des crises (+++).

B - Le Traitement au long cours - ou prophylaxie de l'Oedème Angioneurotique héréditaire.

C'est le mode de traitement qui serait le plus satisfaisant pour les patients. Ici encore la multitude des thérapeutiques proposées prouve l'insatisfaction relative de chacune d'elles.

B1) Les Thérapeutiques spécifiques

1) E.A.C.A. et A.M.C.A.

Nous avons vu, dans le chapitre précédent le mode d'action de l'EACA. Envisageons maintenant les conséquences d'un tel traitement.

Nous faisons, pour cela, référence à une observation de LUNDH - LAURELL - et WETTERQUIST, à propos d'un malade atteint d'OAH et traité par l'EACA à raison de 30 g par jour, et chez lequel ils étudièrent divers paramètres :

- L'inhibiteur de la Cl estérase
- L'activité de la Cl estérase
- Le plasminogène
- Le métabolisme de l'Histamine.

a) L'Inhibiteur de la C1 estérase :

Avant le traitement, sa concentration était très faible, voir même nulle.

Après traitement par l'EACA, sa concentration fut trouvée à la valeur de 2 U / ml (la valeur moyenne chez le sujet normal étant de 20,5 U/ ml).

b) L'activité de la C1 estérase :

Avant le traitement, et après incubation à 37 ° C, pendant un temps variable, des sérums, l'activité d'Hydrolyse de l'ATEe fut générée et augmenta jusqu'à l'obtention d'un taux stable.

Enfin, insistons encore sur la nécessité d'une hospitalisation IMMEDIATE, en présence d'un oedème facial ou buccal, afin de prévenir ce risque dramatique que représente l'Oedème laryngé. Notion bien connue de nos 2 malades qui "sentant venir la crise" se font hospitaliser aussitôt.

Cette activité d'Hydrolyse de l'ATEe n'étant pas retrouvée chez les sujets normaux, même après incubation à 37°C.

c) Le Plasminogène :

Fut trouvé à un taux normal avant le traitement à l'EACA.

Pendant celui-ci, son taux chuta nettement pour redevenir normal après arrêt de celui-ci.

d) Le métabolisme de l'Histamine :

L'excrétion urinaire d'Histamine de leur malade varia entre 20 et 85M.g par 24 H, et augmenta avec l'institution du traitement.

Celle de la méthylhistamine varia entre 190 et 430 Mg par 24 h, et de l'Acide 1 - méthyl - imidazole - 4 - acétique entre 1700 et 8200M.g/ 24 h, ce dernier ne fut pas retrouvé dans l'urine pendant toute la durée du traitement à l'EACA. L'origine de ce métabolite n'est pas bien connue, des facteurs diététiques pourraient influencer son excrétion (THAM - 1966).

Au terme de cette étude, il apparaît donc pour LUNDH et ses collaborateurs, que le changement le plus prononcé observé lors du traitement EACA d'un sujet OAH, est l'effondrement du taux de plasminogène, taux qui diminue également chez les sujets normaux après l'administration d'EACA.

Cette constatation est en accord avec la propriété première de l'EACA, à savoir inhiber l'activation du plasminogène en plasmine. (ABLONDI et ses collaborateurs - 1959 - ALKJAESIG, FLETCHER, SHERRY, 1959).

e) Action de l'EACA sur les substrats de la C1 estérase; en particulier C4 :

La persistance d'un taux de C4 bas, APRES TRAITEMENT, constaté à plusieurs reprises (Franck et ses collaborateurs), laisserait supposer la présence de petites doses résiduelles de C1 estérase, capable d'agir encore sur C4; mais la possibilité d'une action propre de l'EACA sur la synthèse hépatique de C4, éventualité plus grave, n'est pas exclue. (V.Donaldson - 1972).

Quoiqu'il en soit, un taux de C4 très bas à l'origine ne sera pas restauré immédiatement après traitement.

f) *Les effets secondaires consécutifs à un traitement EACA :*

L'administration prolongée d'EACA n'est pas dépourvue de danger, car, pour être efficace, l'EACA doit être donné de manière continue et à des doses relativement élevées : 18 à 20 grammes par jour en général.

Un certain nombre de complications ont été décrites après son emploi en clinique humaine :

- + Etat syncopal, Hypotension artérielle
- + Vertiges, plus particulièrement le matin
- + Nausées, Syndrome diarrhéique (Nilsson - Anderson - BJORKMANN-1966)
- + Hémorragies - Douleurs abdominales, faiblesse et douleurs musculaires (myopathie ?) (Franck - 1972).
- + Un cas de *nécrose musculaire* a été signalé par Bengtsen et Ysander (1969), chez un malade recevant jusqu'à 30 g par jour d'EACA -
- + hématomes provoqués par des traumatismes minimes, mais aussi risques de thromboses = gravissimes chez tout sujet et prédisposé aux maladies thrombo-emboliques (V.Donaldson - 1972)

L'inhibition prolongée de la plasmine par ce même traitement à l'EACA peut, en particulier, chez l'enfant, accélérer la formation d'athérosclérose (GWYN - 1974).

Expérimentalement, on a pu montrer chez de jeunes rats l'inhibition du poids et de la croissance (Mac Nicol - Douglas - 1964), un risque de teratogénicité (Franck - 1972).

Sur le plan biologique, les modifications observées - elles constituent un critère de surveillance concernant :

- la Créatinine - phospho-Kinase (témoin de l'atteinte musculaire)
- et l'amylase sanguine

qui sont fréquemment augmentées durant le traitement EACA.

. Une de nos malades (n° 1) a été traitée pendant 2 ans à l'EACA, à raison de 20 g per os par jour (Août 1972 jusqu'à Septembre 1974, époque à laquelle le relai a été pris par le Frenolyse).

En effet, des dosages réguliers de créatinine phosphokinase montraient une nette augmentation de celle-ci par rapport au taux normal.

EVOLUTION DE LA CREATININE - PHOSPHO - KINASE

SOUS TRAITEMENT EACA ET SOUS FRENOLYSE

- Malade n° 1 -

Valeurs de CPK

DATES	NORMALES	SOUS E A C A	SOUS FRENOLYSE
2 Octobre 1972		165 m U/ml	
18 Février 1974	5 à 30 m U/ml	124 m U/ml	
26 Mars 1975			16 m U/ml
19 Septembre 1975			17 m U/ml

Nous savons que l'élévation de la créatine phosphokinase a été très précoce - un mois après le début du traitement -, s'est maintenue à un taux élevé durant toute la période du traitement EACA - et s'est normalisée après relai par la Frenolyse en 6 mois environ.

. L'amylasémie, qui serait également augmentée lors du traitement, peut être d'un appoint précieux pour sa surveillance.

Le seul dosage que nous possédons est antérieur à la mise en route du traitement (n° 1) Il est normal.

. Enfin, accessoirement protéinurie anormalement élevée - Tous les désagréments que nous venons d'énoncer en ont fait suspendre l'usage au profit d'un de ses isomère : l'Acide Tranexamique, commercialisé sous le nom de Frenolyse - doué de propriétés analogues comme nous l'avons déjà signalé.

Thérapeutique prophylactique de choix, l'oedème Angioneurotique héréditaire ? Nous ne possédons pas d'un recul suffisant pour l'affirmer de manière certaine, néanmoins :

* une statistique de SHEFFER (1972) portant sur 18 malades traités pendant une période s'échelonnant entre 1 et 13 mois, fait état d'une stabilisation clinique dans 38 % des cas - avec passage de la dose de 2 g par jour de Frenolyse en période de crises, à celle de 1 g par jour en traitement continu.

Les effets secondaires observés furent minimes :

- prurit anal : 1 fois

- légères douleurs abdominales, cependant différentes des crises douloureuses décrites pendant les accès aigus d'OAH, et diarrhée : 4 fois.

* en ce qui concerne les deux malades suivies dans le service du Professeur Motin :

. nous assistons à une cédation complète des épisodes oedémateux depuis 19 mois avec un traitement continu à base de FRENOLYSE : 2 gr par jour (à raison de 2 comprimés matin et soir) - malade n° 2 -

Il est trop tôt pour porter un pronostic sur l'efficacité de la Frenolyse chez notre malade n° 2, car la présence d'un état circulatoire périphérique précaire (varices) et d'un traitement anti-conceptionnel à base d'oestro-progestatif en ont fait surseoir la prescription à long terme.

30 jours d'une telle thérapeutique ont, semble-t-il stabilisé l'état clinique de notre patiente depuis 3 mois.

L'administration prolongée de Frenolyse nécessite-t-elle une surveillance particulière ?

Il ne semble pas, d'après les travaux de Scheffer, qu'un tel traitement modifie les fonctions rénale et hépatique, le système sanguin : coagulation-hémogramme...

Aussi le dosage régulier (tous les 6 mois par exemple) d'un paramètre témoin d'une atteinte de la cellule musculaire : la créatinine phospho-kinase paraît suffisant.

Notons qu'au cours de ces mêmes travaux, cet auteur n'observa aucune modification des taux de C1sINA, C4 et C2 sous traitement.

Aucune allusion ne fut faite sur l'effondrement du plasminogène signalé par Lundt.

2) Discussion des Résultats :

L'attention des symptômes chez des sujets OAH par l'emploi d'inhibiteurs de l'activation du plasminogène, et d'anti-plasmines, suggère qu'il s'agit là d'un mécanisme vraisemblable de la pathogénie de cette affection rarissime.

Nous savons que la Plasmine active la première fraction du complément : C1.

Le facteur XII activé, quant à lui, induit non seulement la coagulation, transformant le facteur XI (Pro-Pta) en facteur XIa (PTA), mais, par action sur le Pro-activateur du Plasminogène, induit également la fibrinolyse, par transformation du Plasminogène en Plasmine.

* Rappelons son rôle possible, soit direct, soit par l'intermédiaire de la fibrinolyse, à l'origine des crises spontanées d'angioedème, mais surtout provoquées par une agression

* Et celui de l'inhibiteur de la C1 estérase, qui fait défaut dans l'OAH; il inhibe les capacités du facteur XIIa ou de ses fragments permettant l'initiation de la coagulation ou de l'activation du plasminogène. Au cours de l'OAH, il y a donc libération du processus, en particulier de l'activation du plasminogène qui n'est plus inhibée.

On comprend mieux ainsi l'importance du rôle de l'Acide Tranexamique, qui bloque non seulement l'action de la Plasmine mais également l'Activation du Plasminogène.

Il n'est cependant pas efficace à 100 %; des echecs complets ont été en effet observés :

- Juhlin et Michaelson (1969) -) 2 fois
- Scheffer (1972) -) 1 fois

On a incriminé pour cela, la participation de la voie alterne de l'activation du complément dans la pathogénie de l'angioedème, à moins que l'inefficacité thérapeutique relève de la "variante génétique rare" de l'OAH, liée, nous l'avons vu, à une anomalie fonctionnelle de l'inhibiteur : C1 INA.

B2) Autres thérapeutiques :

- Spécifiques également si on se réfère aux données physiopathologiques, mais non dénués d'inconvénients si prescrites à long terme.

1) Le Plasma frais -

Fournit l'inhibiteur faisant défaut au cours de l'OAH - l'on sait qu'une thérapeutique substitutive, si elle était possible, serait en effet la meilleure - mais le catabolisme rapide de celui-ci, la nécessité d'employer une grande quantité de cette protéine, présente normalement dans le sang qu'à l'état de traces, et les problèmes posés par l'obtention d'un produit actif et très pur, sont autant de conditions rendant sa réalisation délicate.

Aux problèmes exposés lors de son administration en période de crises (entretien de la réaction-risque d'hépatite) s'associe la mise en doute d'une efficacité réelle en tant que prophylaxie de l'OAH.

Des exceptions ? Juhlin et Michaelsson (1969) rapportèrent l'observation de 2 malades (la mère et la fille) qui, atteintes d'OAH, restèrent asymptomatiques respectivement pendant 5 ans et 4 mois, à la suite d'un traitement prophylactique à l'aide de plasma frais.

La mesure du taux de $\overline{\text{CINA}}$ pratiqué les jours qui ont suivi les transfusions montrèrent une augmentation qui ne pouvait cependant pas expliquer l'absence de troubles observés pendant cette période, puisque l'on sait que cette protéine est douée d'un catabolisme élevé.

2) La méthyl testotérone

S.BENSLEY a observé que la Testosterone protégeait les cobayes mâles de certains effets de l'Histamine, qui, nous l'avons vu, peut être impliquée dans la pathogénie de l'OAH.

SPAULDING (1960) qui fut le premier à l'utiliser en traitement continu, dans la prévention des crises d'OAH, suggéra l'Hypothèse suivante :

+ La méthyl testosterone augmenterait l'épaisseur du collagène au niveau du tissu cutané et du tractus intestinal, de façon à prévenir l'accumulation et l'extension de liquide d'oedème.

- Il fit une étude sur 6 patients, leur donnant une dose régulière de 10 à 20 mg de méthyl testostérone en glossettes, ou 20 à 40 mg sous forme de tablettes.

- Il fit également une expérience en double aveugle avec 3 des patients qui reçurent également des placetros identiques.

- Il nota une nette amélioration de la symptomatologie, marquée par une période asymptomatique pendant toute la durée du traitement à la méthyl testostérone.

Peu ou pas d'effets secondaires n'ont été observés chez ces malades ainsi traités; si ce n'est une tendance à l'acnée, un hirsutisme facial, et l'apparition chez l'homme d'une gynécomastie modérée.

Néanmoins, il est préférable de ne pas prendre le risque de l'employer pendant la période de croissance d'un enfant (V.Donaldson - F.Rosen).

3) Le traitement préventif par l'HYPOSTAMINE

- L'hypostamine, hypo histaminémiant de synthèse et inhibiteur "in vivo" de l'Histidine décarboxylase a été employé à NANCY dans le service du Pr GRILLIAT à raison de 2 comprimés par jour chez une jeune fille atteinte d'OAH depuis sa plus tendre enfance.

- Sans supprimer totalement les crises, l'Hypostamine a néanmoins un effet favorable, entraînant la disparition de la localisation faciale de l'Oedème diminuant la fréquence et la gravité des crises. La survenue de la puberté chez cette femme malade ne semble pas également étrangère à l'évolution favorable puisque l'on connaît l'influence de l'équilibre hormonal sur la symptomatologie.

L'action exacte de l'Hypostamine dans l'OAH n'est pas expliquée pour l'instant, car nous savons que le métabolisme de l'histamine est modifié mais n'en connaissons pas de quelle manière, ni les mécanismes mis en jeu.

Toujours est-il que l'hypostamine agit en freinant la formation d'histamine endogène, en empêchant la décarboxylation de l'Histidine au sein des organes, diminuant de ce fait la teneur en histamine du sérum et des tissus.

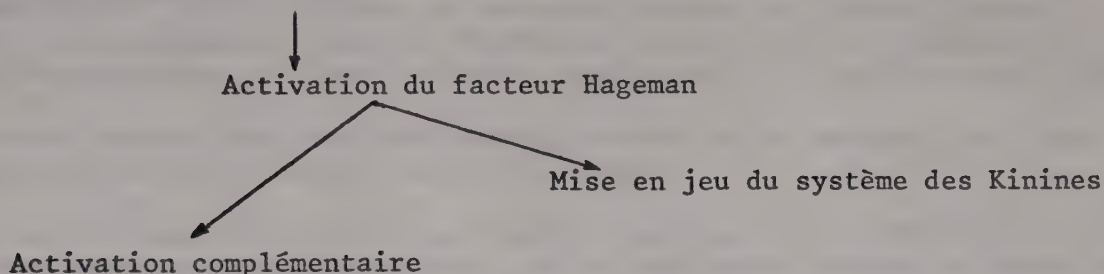
Sa tolérance est bonne, semble-t-il.

C) Traitement en vue d'une intervention chirurgicale portant en particulier sur la région maxillo-faciale -

- Une préparation s'impose chez tout sujet OAH, TOUT PARTICULIEREMENT si l'intervention porte sur la région maxillo-faciale.

Rappelons pour mémoire la séquence qui explique pourquoi une telle précaution est nécessaire :

- TRAUMATISME ou Stress



(par l'intermédiaire de la Fibrinolyse, avec transformation du plasminogène en PLASMINE, laquelle active C1) et libération de substances augmentant la perméabilité vasculaire et entraînant des phénomènes vaso-moteur :

- Au niveau de la face (+++)

- Au niveau de la peau

de la muqueuse laryngée (++) et intestinale

On pourrait proposer le schéma suivant :

. 3 jours avant l'intervention : Frenolyse : 6 g/j. per os

. le jour de l'intervention : Frenolyse I.V. : 8 à 12 g
Solumédrol : 240 mg I.V.
Zymofren : 100.000 U/6h.
Plasma frais.

. les 4 jours suivants : Frenolyse : 8 g/j. puis reprise du traitement de fond : Frenolyse 2 g/j. per os (4 comprimés)

Cette notion de préparation pré-opératoire amène une réflexion :

- Doit-on traiter à long terme des malades OAHn'ayant pas d'atteinte laryngée ?

. Le recul n'est pas suffisant pour permettre d'apprécier l'efficacité du traitement prophylactique actuel. En admettant que celui-ci puisse être efficace, nous ne pouvons encore bien apprécier les risques auxquels sont exposés les malades soumis à de telles thérapeutiques.

. Enfin, la mise en oeuvre d'une préparation pré-opératoire (pré-traumatique ou pré-stress) fait qu'il ne semble pas nécessaire d'entreprendre un traitement au long cours.

- Aucune thérapeutique passée en revue ne donne entière satisfaction, en particulier sur le plan préventif car nous ne connaissons pas leur efficacité au bout de plusieurs années.

D'autre part, l'évolution spontanée est peu prévisible, voir inconnue car le recul peu important n'a pas encore permis une étude rétrospective.

. Néanmoins, rappelons :

- qu'en ce qui concerne nos 2 malades suivies dans le service, nous assistons avec un recul de 19 mois à une cédation complète des épisodes oedémateux (N° 1) et de 4 mois, à une stabilisation de l'état clinique (n°2), sous traitement à base de FRENOLYSE. Mais s'agit-il vraiment d'un abcès thérapeutique ou d'une rémission spontanée de l'affection avec l'âge?

- Que SHEFFER dans une statistique portant sur 18 malades, fait état d'une stabilisation clinique dans 98 % des cas.

Il ne reste à souhaiter, bien que l'oedème angioneurotique héréditaire soit une affection rare, d'une part, qu'elle soit mieux connue des médecins car le diagnostic pourrait être ainsi plus vite posé, - surtout si l'on possède la notion d'atteinte familiale, - et ainsi des thérapeutiques inopérantes être évitées, d'autre part, l'emploi dans un jour prochain, d'un traitement spécifique, c'est-à-dire l'inhibiteur de synthèse de la Cl estérase.

Un principe à respecter avant tout : HOSPITALISER d'urgence tout sujet O.A.H. dès qu'il y a menace d'atteinte laryngée par l'oedème.

CONCLUSIONS

Ce travail repose sur deux observations d'oedèmes angioneurotiques héréditaires recueillies dans le Service de Réanimation de l'Hôpital Edouard Herriot (Professeur J. MOTIN).

Il s'agit d'une affection rare mais grave dont l'expression clinique majeure est l'oedème aigu pharyngo-laryngé entraînant un état asphyxique aigu.

L'oedème angioneurotique héréditaire se distingue formellement de l'oedème angioneurotique non familial (oedème de Quincke banal) dont il partage cependant certains maillons pathogéniques par :

- 1° - son aspect clinique assez caractéristique : les premières manifestations débutent le plus souvent dans la deuxième décennie et comportent des phénomènes oedémateux récidivants, atteignant les parties molles, les muqueuses gastro-intestinales, vésicales et surtout pharyngo-laryngées, entraînant des épisodes asphyxiques aigus gravissimes comme ce fut le cas chez nos deux malades. Les oedèmes cutanés ne sont pas associés à une éruption urticarienne. Ces épisodes débutent brusquement, simulant parfois une affection chirurgicale - nos deux malades furent opérées pour un syndrome appendiculaire - puis cèdent spontanément en deux à trois jours.

Les crises se reproduisent à des intervalles variables mais en règle générale 10 à 20 fois par an.

La gravité de la maladie réside dans les accès asphyxiques aigus. On estime que 22 % des sujets meurent ainsi entre 35 et 40 ans. L'une de nos malades doit sa survie à une trachéotomie et six intubations.
- 2° - Sa pathogénie : il existe un déficit quantitatif ou qualitatif en inhibiteur C1 du complément qui a schématiquement la fonction de bloquer normalement une production excessive de peptides vaso-actifs dilatateurs. Nos deux malades avaient un déficit quantitatif total en inhibiteur C1 estérase, caractère permettant un diagnostic de certitude.
- 3° - Les circonstances d'apparition : parfois spontanément, plus souvent après un traumatisme même mineur (avulsion dentaire, chutes, coups, furent responsables de plusieurs épisodes asphyxiques) chez une de nos malades, par deux fois, une séance de désensibilisation pour manifestations (allergiques) a été à l'origine d'une dyspnée laryngée.

La découverte du mécanisme intime de l'oedème angioneurotique héréditaire permet une interprétation plus claire de ces modalités diverses de déclenchement.

4° - Le caractère familial : l'affection est héréditaire et se transmet selon le mode autosomique dominant, non liée au sexe.

Le traitement des crises reste dominé par le risque d'asphyxie aiguë. Une fois l'oedème glotique déclenché, un traitement instrumental doit pouvoir être appliqué à tout moment : intubation naso-trachéale après sédatifs centraux ou même sous anesthésie générale, la trachéotomie est à proscrire sauf impossibilité technique d'intubation, en raison du caractère récidivant de l'affection.

Les traitements médicamenteux n'ont pas fait la preuve de leur efficacité constante : corticoïdes, anti-histaminiques, anti-sérotonines, anti-kallikréines, héparine. Il n'existe pas actuellement d'inhibiteur de C1 estérase naturel ou synthétique disponible.

Un traitement préventif au long cours par l'acide epsilon-amino-caproïque puis l'acide tranexamique proposés à l'une de nos malades semblent avoir entraîné une cédation complète des épisodes oedémateux depuis 3 ans et demi. Une surveillance clinique et biologique paraît néanmoins nécessaire afin de dépister les effets secondaires encore mal connus de ce type de traitement (thrombose - myopathie - insuffisance rénale ?) et des associations possibles (anti-conceptionnelles).

Vu le Directeur de l'UER Alexis Carrel
Professeur C. GIROD

Le Président de la Thèse
Professeur J. MOTIN

Vu et permis d'imprimer,
LYON, le 18 juin 1976

Le Président de l'Université Claude Bernard,
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur D. GERMAIN

- BIBLIOGRAPHIE -

1. AUSTEN K.F., SHEFFER A.L. (1965).

Detection of hereditary angioneurotic edema by demonstration of a reduction in the second component of human complement.

New Engl. J. Med., 272, 649-56.

2. AUSTEN K.F., SHEFFER A.L. (1965).

Familial non allergic angioneurotic edema. C1 esterase inhibitor deficiency.

Arch. Derm., (Chicago), 92, 471-72.

3. AUSTEN K.F., KLEMPERER M.R., ROSEN F.S. (1968).

Inborn errors of complement system of man.

Birth defects : Original articles series, 4, 418-23.

4. ALPER C.A., ROSEN F.S., PENSKY J., KLEMPERER M.R., DONALDSON V.B. (1970)

Heterogeneity of genetic variants in hereditary angioneurotic edema.

J. Clin. Invest., 49, 3a.

5. AUDRAN R. (1970).

Notions actuelles concernant le complement.

Rev. Europ. Etudes Clin. Biol., 15, 610.

6. ALPER C.A. ROSEN F.S. (1971).

Genetic aspects of the complement system.

Immunology, 14, 251-86.

7. AUSTEN K.F. (1971).

Inborn and acquired abnormalities of the complement system of man.

The Johns Hopkins Medical Journal, 128, (2), 57-74.

8. AXELSSON U., LAURELL A.B. (1971).

A case of angioneurotic edema with a high content of a non-functioning double peaked C1 esterase inhibitor.

Clin. Exp. Immunol., 8, 511-16.

9. APPERT T. (1972).

L'œdème angioneurotic héréditaire : A propos d'une observation.

Thèse, NANCY, 32.

10. AGOSTONI A., MARTIGNONI G.C. (1973).

Letter : Hereditary angioneurotic edema.

The Lancet, 11 August.

11. BULLOCH W. (1909).

Hereditary angioneurotic edema, in the treasury of human inheritance.

Cambridge University Press. LONDON.

12. BECKER E.L. (1960).

Concerning the mechanism of complement action. V. The early steps in immune hemolysis.

J. Immunol., U.S.A., 84, 299.

13. BLAMOUTIER P. (1961).

La maladie de QUINCKE 1 vol.

L'expansion scientifique française, éditions.

14. BECKER E.L., and all. (1964).

The permeability globulins of human serum and the biochemical mechanism of hereditary angioneurotic edema.

Ann. N. Y. Acad. Sci., 116, 873-86.

15. BURDON K.L., and all. (1965).

Observations on biochemical abnormalities in hereditary angioneurotic edema.

J. Allerg., 36, 546-57.

16. BLAMOUTIER P. (1969).

La maladie de Quincke héréditaire et familiale.

Revue française d'allergie, 9, 109-13.

17. BEDFORD S. (1971).

Hereditary angio-edema.

Proc. R. Soc. Med., 64, 1049-50.

18. BRECY H., HARTMANN L. (1971).
 Dosage de l'inhibiteur de Cl estérase.
 Ann. Biol. Clin. Fr., 29, 397.

19. BRECY H., RETHORE M.O., HARTMANN L. (1971).
 L'oédème angioneurotique héréditaire. Etude biochimique et génétique de cinq familles (1).
 Ann. Biol. Clin. Fr., 29, 351-60.

20. BLOHME G., YSANDER L., KORSAN-BENGSTEN K., LAURELL A., and all. (1972).
 Hereditary angioneurotic edema in three families. Symptomatic heterogeneity complement analysis and therapeutic trials.
 Acta Med. Scand., 191, 209-19.

21. BECK P. and all. (1973).
 A family study of angioneurotic edema.
 Q. J. Med., 42, 317-39.

22. BRECY H., HARTMANN L. (1973).
 Technique modifiée du dosage de l'inhibiteur de Cl estérase.
 Biomédecine, 19, 353.

23. BERTHOUX F.C., COGNET J.B., DUCRET F., BERUARD M., ZECH P.Y., TREAGER J.
 Les systèmes complément et properdine dans les glomérulonéphrites humaines.
 La Vie Médicale.

24. BLETRY O., HERRMAN G., GODEAU P. (1975).
 40 ans de douleurs abdominales.
 Concours Médical, 97, 1079-84.

25. CROWDER J.R., CROWDER T.R. (1917).
 Five generations of angioneurotic edema.
 Arch. Inter. Med., 20, 840.

26. CARPENTER C.B., and all. (1969).
 Complement metabolism in man : Hypercatabolism of the fourth (C4) and third (C3) components in patients with renal allograft rejection and hereditary angioedema.
 J. Clin. Invest., 48, 1495-505.

27. CHAFIELD H.W. (1969).
Familial non allergic angioneurotic edema.
Proc. R. Soc. Med., 62, 588-90.
28. CHAMPION R.H., LACHMANN P.J. (1969).
Hereditary angioedema treated with epsilon amino-caproic acid.
Brit. J. Derm., 81, 763-65.
29. CONE T.E. Jr. (1971).
Periodic diseases in children.
Postgrad., Med., 50, 242-7.
30. CALDWELL J.R., RUDDY S., SCHUR P.H., AUSTEN K.F. (1972).
Acquired C1 inhibitor deficiency in lymphosarcoma.
Clin. Immunol. Immunopathol., 1, 39-52.
31. COHEN G., PETERSON A. (1972).
Treatment of hereditary angioedema with frozen plasma.
Annals of Allergy, 30, 690-92.
32. COLMAN R.W., and all. (1972).
Specificity of inhibitors lacking in alpha anti-trypsin deficiency and hereditary angioedema toward human proteolytic enzymes.
Clin. Chim. Acta, 39, 5-14.
33. DONALDSON V.H. EVANS R.R. (1963).
A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema. Absence of serum inhibitor of C1 esterase.
Am. J. Med., 35, 37.
34. DONALDSON V.H., and all. (1964).
Action of complement in hereditary angioneurotic edema. The role of C1 esterase.
I. Clin. Invest., 43, 2204-13.
35. DUBBER A.H.C., McNICOL G.P., DOUGLAS A.S., and all. (1964).
Some properties of the antifibrinolytically active isomer of amino-methyl cyclohexane carboxylic acid.
The Lancet, 2, 1317-19.

36. DONALDSON V.H., and all. (1966).
Hereditary angioneurotic edema. A clinical survey.
Pediatrics, 37, 1017-27.
37. DONALDSON V.H. (1966).
Serum inhibitor of C1 esterase in health and disease.
J. Lab. Clin. Med., 68, 369.
38. DONALDSON V.H. (1968).
Mechanisms of activation of C1 esterase in hereditary edema plasma in vitro. The role of Hageman factor, a clot promoting agent.
J. Exp. Med., 127, 411.
39. DONALDSON V.H. (1968).
C1 activation in hereditary angioneurotic edema plasma : Role of Urokinase and inhibitors.
J. Appl. Physiol., 25, 416.
40. DONALDSON V.H. RATNOFF O.D., KLEMPERER M.R., ROSEN F.S. (1968).
Studies on a peptide from hereditary angioneurotic edema plasma with permeability factor and kinin activity.
3rd Internat. Complement Workshop, Harvard Medical School, Boston.
J. Immunol., U.S.A. 101, 818.
41. DONALDSON V.H. and all. (1969).
Permeability increasing activity in hereditary angioneurotic edema plasma.
Mechanism of formation and partial characterization.
J. Clin. Invest., 48, 642-53.
42. DENNEHY J.J. (1970).
Hereditary angioneurotic edema. Report of a large kindred with defect in C1 esterase inhibitor and review of the literature.
Ann. Int. Med., 73, (59), 1070.
43. DUTRILLAUX B., LEJEUNE J. (1971).
Sur une nouvelle technique d'analyse du cariotype humain.
C.R. Acad. Sci., Paris, 272, 2638.
44. DONALDSON V.H. (1972).
Therapy of "the neurotic edema".
N. Engl. J. Med., 286, 835-6.

45. DE MARCHI M. and all. (1973).

Hereditary angioedema : Report of a large kindred with a rare genetic variant of C1 esterase inhibitor.

Clin. Genet., 4, 229-36.

46. DAVIS P.J., and all. (1974).

Long term therapy of hereditary angioedema. Preventive management with fluoxymesterone and oxymetholone in severely affected males and females.

Johns Hopkins Med. J., 135 (6), 391-8.

47. DAY N.K., and all (1975).

Deficiencies of the complement system in man.

Birth Defects, 11 (1), 306-11.

48. ELLIS K. and all (1969).

Hereditary angioneurotic edema in olving small intestine.

Radiology, 92, 518-9

49. ESCANDE J.P. (1971).

Le problème de l'oedème de Quincke familial et héréditaire; à propos d'une observation.

Thèse de Médecine, Strasbourg.

50. ETIENNE J., KRULIK M., DEBRAY J. (1973)

Le complement.

Vie Médicale, 2147-54.

51. ERILL S., and all. (1974).

Letter : Hereditary angioneurotic edema.

The Lancet, 1, 169.

52. FAIRBANKS A.W. (1904).

Hereditary edema.

Am. J. Med. Sc., 127,877.

53. FINEMAN A.H. (1940).

Hereditary angioneurotic edema.

Ann. Int. Med., 14, 916.

54. FORBES C.D., PENSKY J., RATNOFF O.D. (1970).
Inhibition of activated Hageman factor and activated plasma
thromboplastin antecedent by purified serum C1 inactivator.
J. Lab. Clin. Med., 76, 809.
55. FRANCK M.M., SERGENT J.S., KANE M.A., ALLING D.W. (1972).
Epsilon amino-caproic acid therapy of hereditary angioneurotic edema.
New Eng. J. Med., 286, 808.
56. GREEN G.R. (1965).
Urticaria and angioneurotic edema.
Ann. Allergy, 23,30.
57. GRILLIAT J.P., LASCOMBE G., BOURGAUX P., GIMEL J.P. (1965).
Maladie de Quincke héréditaire et familiale
Remarques cliniques et thérapeutiques
Revue française d'allergie, 5, 193-7.
58. GRANERUS G., and all. (1967).
Studies on the histamine metabolism and the complement system in
hereditary angioneurotic edema.
Acta Med., Scand., 182, 11-22.
59. GIGLI I., RUDDY S., AUSTEN K.F. (1968).
The stoichiometric measurement of the serum inhibitor of the first
component of complement by the inhibition of immune hemolysis.
J. Immunol., 100, 1154-64.
60. GIGLI I., MASON J.W., COLMAN R.W. AUSTEN K.F. (1968).
Interaction of kallikrein with the C1 esterase inhibitor (C1a₁INA).
3rd Internat. Complement Workshop. Harvard Medical School, Boston.
J. Immunol., 101, 814.
61. GEWURZ H. (1971).
The immunologic role of complement.
Immunobiology. Good and Fischer. Edit. 1971.
62. GIGLI I. (1973).
Hereditary angioedema.
J. Invest. Derm., 60, 516-21.

63. GWYNN C.M. (1974).

Therapy in hereditary angioneurotic edema.

Arch. Dis. Child., 49 (8), 636-40.

64. HEINER D.C., BLITZER J.R. (1957).

Familial paroxysmal dysfunction of the autonomic nervous system, (a periodic disease), often precipitated by emotional stress.

Pediatrics, 20, 782.

65. HAINES A.L., LEPOW I.H. (1964).

Studies on human C1 esterase. 1. Purification and enzymatic properties.

J. Immunol., 92, 456.

66. HARTMANN L., BRECY H. (1969).

Dosage de l'activité complémentaire globale et des fractions : C1, C2 C3 et C4, dans le sérum et dans l'urine.

Ann. Biol. Clin., 27, 559.

67. HAUPT H. HEIMBURGER R.N., KRANZ T., SCHWICK H.G. (1970).

Ein beitrag zur isolierung und charakterisierung des C1 inaktivators aus human plasma.

Eur. J. Biochem., 17, 254-61.

68. HADJIYANNAKI K., LACHMANN P.J. (1971).

Hereditary angioedema; a review with particular reference to pathogenesis and treatment.

clin. Allergy, 1, 221-33.

69. HARTMANN L., BRECY H., OLLIER M.P., RETHORE O. (1974).

Une maladie moléculaire; l'oedème angioneurotique héréditaire. Etude de seize familles.

Biomédecine, 20, 294-302.

70. HAUPTMANN G., GROSSHANS E., HEID E. (1974).

Lupus érythémateux aigu et déficits héréditaires en complément. A propos d'un cas par déficit complet en C4.

Ann. Dermatol. Syphiligr., 101, 479-496.

71. HARPEL P.C., and all. (1975).

Studies on human plasma.C1 inactivator-enzyme interactions. I.Mechanisms of interaction with C1s, plasmin and trypsin.

J. Clin. Invest., 55, (3), 593-604.

72. HARPEL P.C. HUGLI T.E., COOPER N.R. (1975).
Studies on human plasma. C1 inactivator-enzyme interactions. II.
Structurale features of an abnormal C1 inactivator from a kindred
with hereditary angioneurotic edema.
J. Clin. Invest., 55, (3), 605-11.

73. JOHNSON A.J., SKOZA L., CLAUS E. (1962).
Observations on epsilon amino-caproic acid.
Thromb. Diath. Haemorrh., 7, 203-204.

74. JUHLIN L., and all. (1969).
Vascular reactions in hereditary angioneurotic edema.
Acta Derm. Stockholm, 49, 20-5.

75. JUHLIN L., and all. (1969).
Use of a kallikrein inhibitor in the treatment of urticaria and
hereditary angioneurotic edema.
Acta Derm. Stockholm, 49, 37-44.

76. JOHNSON A.J., ALPER C., ROSEN F., GRAIG J. (1971).
C1 inhibitor : evidence for decreased hepatic synthesis in hereditary
angioneurotic edema.
Science, 173, 553-554.

77. JOHNS M.E., and all. (1974).
Hereditary angioneurotic edema. Treatment with epsilon amino-caproic
acid during surgery.
Arch. Otolaryngol., 99, 388-9.

78. JAFFE C.J., and all. (1975).
Hereditary angioedema : The use of fresh frozen plasma for prophylaxis
in patients undergoing oral surgery.
J. Allergy Clin. Immunol., 55, (6), 386-93.

79. JEAGER A., HAMMANN M., HAUPTMANN G., ESCANDE J.P., TEMPE J.D., MANTZ
J.M. (1976).
L'oedème angioneurotique héréditaire. Trois observations familiales.
Nouv. Presse Méd., 911-914.

80. KABAT E., MAYER M. (1961).
Experimental immunochemistry.
2nd ed. Springfield, Charles C. Thomas.

81. KAGAN L.J., BECKER E.L. (1963).
Inhibition of permeability globulins by C1 esterase inhibitor.
Feder. Proc. U.S.A. 22, 613.
82. KAGAN L.J. (1964).
Some biochemical and physical properties of human permeability globulins.
Brit. J. Exp. Pathol., 45, 604.
83. KAISER H.B. and all. (1966).
Assay of the second component of serum complement in a variety of human diseases.
J. Allergy, 38, 330-7.
84. KLEMPERER M.R., DONALDSON V.H., ROSEN F.S. (1967).
The vasopermeability response in man to purified C1 esterase.
J. Clin. Invest., 46, 1079.
85. KLEMPERER M.R., DONALDSON V.H., ROSEN F.S. (1968).
Effect of C1 esterase on vascular permeability in man : Studies in normal and complement deficient individuals and in patients with hereditary angioneurotic edema.
J. Clin. Invest., U.S.A., 47, 604.
86. KLEMPERER M.R., ROSEN F.S., DONALDSON V.H. (1969).
A polypeptide derived from the second component of human complement (C2), which increases vascular permeability.
J. Clin. Invest., U.S.A., 48, 44a.
87. KORSAN, BENTGTSEN, YSANDER, BLOHME, TIBBLIN. (1969).
Extensive muscle necrosis after long-term treatment with amino-caproic acid (EACA), in a case of hereditary periodic edema.
Acta Med. Scan., 185, 341-6.
88. KAPLAN A.P. SCHREIBER A.D., AUSTEN K.F. (1972).
Isolation and reaction mechanism of human plasma plasminogen activator and its precursor.
Fred. Proc, 31, 624.

89. KENNEDY P.S., and all. (1972).
Hereditary angioneurotic edema. A case with recurring abdominal pain.
Am. J. Dig. Dis., 17, 435-8.
90. KOHLER P.F. (1974).
Hereditary angioedema and familial systemic lupus erythematosus in identical twin boys.
Am. J. Med., 56, 406-11.
91. LEPOW I.H., WURZ L., RATNOFF O.D., PILLEMER L. (1954).
Studies on the mechanism of inactivation of human complement by plasmin and by antigen-antibody aggregates. I. The requirement for a factor resembling C1 and the role of Ca⁺⁺.
J. Immunol., U.S.A., 73, 146.
92. LEPOW I.H., RATNOFF O.D., LEVY L.R. (1958).
Studies on the activation of a proesterase associated with partially purified first component of human complement.
J. Exper. Med., U.S.A., 107, 451.
93. LANDERMAN N.S., BECKER E.L., RATCLIFFE H.E. (1959).
Increased activity of the plasma permeability factor in familial hereditary angioedema.
Clin. Res., 7, 139.
94. LANDERMAN N.S., RATCLIFFE H.E., BECKER EL. (1959).
Familial hereditary angioneurotic edema treated with Promethazine.
The Lancet, 2, 183.
95. LEVY L.R., LEPOW I.H. (1959).
Assay and properties of serum inhibitor of C1 esterase.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., U.S.A., 101, 608.
96. LANDERMAN N.S., and all (1960).
Increased cutaneous response to diluted autologous serum in hereditary angioedema.
The Lancet, 1, 1053.
97. LANDREMAN N.S. (1962).
Hereditary angioneurotic edema. I. Case reports and review of the literature.
J. Allergy, 33, 316.

98. LANDERMAN N.S., WEBSTER M.E., BECKER E.L., RATCLIFFE H.E. (1962).
Hereditary angioneurotic edema. II. Deficiency of inhibitor for
serum globulin permeability factor and/or plasma kallikrein.
J. Allergy., U.S.A., 33, 330.
99. LAURELL A.B. (1965).
Antigen-antibody crossed electrophoresis.
Analyt. Biochem., 10, 358-61.
100. LEPOW I.H., NAFF G.B., PENSKY J. (1965).
Mechanisms of activation of C1 and inhibition of C1 esterase.
In : G.E.W. Wolstenholme, J. Knight, Ciba foundation Symposium
complement.
101. LAURELL A.B., and all. (1966).
Complement components in three pathological sera : relation to clinical
states.
Clin. Exp. Immunol., 1, 13-23.
102. LAURELL A.B., and all. (1966).
Activation of C1 esterase ou gel filtration on sephadex G200. Studies
on normal human serum euglobulin and hereditary angioneurotic edema
serum.
Acta Path. Microbiol. Scand., 68, 230-42.
103. LUNDH B., LAURELL A.B., WETTERQUIST H., and all. (1968).
A case of hereditary angioneurotic edema successfully treated with
epsilon amino-caproic acid : Studies on C1 esterase inhibitor, C1
activation, plasminogen level and histamine metabolism.
Clin. Exp. Immunol., 3, 733-45.
104. LAURELL A.B. (1969).
An activator of C1s to C1 esterase in the macroglobulin fraction of
human sera.
Acta Path. Microbiol. Scand., 77, 291-8.
105. LAURELL A.B., LINDEGREN J., MALMROS I., MARTENSSON H. (1969).
Enzymatic and immunochemical estimation of C1 esterase inhibitor in
sera from patients with hereditary angioneurotic edema.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 24, 221-25.

106. LAGRUE G., and all. (1970).
Oedème angioneurotique de type héréditaire avec anomalies du complément sérique.
Rev. Franç. Allergol., 10, 163-64.
107. LAURELL A.B., and all. (1971).
C1 inactivator protein complexed with albumin in plasma from a patient with hereditary angioneurotic edema. (H A E).
Eur. J. Immunol., 1, 146-9.
108. LACHMANN P.J. (1972).
Genetic deficiencies of the complement system.
In : Ontogeny of Acquired Immunity. A Ciba foundation symposium, 201-7.
109. LAGRUE G., and all. (1972).
L'oedème de Quincke héréditaire : une maladie par anomalie du complément sérique.
Acqui. Med. Recent., 81-93.
110. LEPOW I.H. ROSEN F.S. (1972).
Pathways to the complement system.
New Engl. J. Med. 286, 942-43.
111. LAGRUE G., and all. (1973).
Le complément sérique. Propriétés biochimiques et mode d'activation.
Nouv. Presse Med., 2, 2265-70.
112. LACHMANN P.J., NICOL P. (1973).
Reaction mechanism of the alternative pathway of complement fixation.
The Lancet, 1, 465-67.
113. LUNDH B. (1973).
Tranexamic acid in hereditary angioneurotic edema : a progress report.
N. Eng. J. Med. 288, 53.
114. LAURELL A.B. and all. (1975).
Complement components in hereditary angioedema and chronic urticaria.
Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., 49, (1-2), 86-8.

115. LEDDY J.P., and all. (1975).
Hereditary complement (C2) deficiency with dermatomyositis.
Am. J. Med., 58,(1), 83-91.
116. MAYER M.M. (1961).
Complement and complement fixation.
In : E.A. KABAT, M.M.MAYER, Experimental Immunochemistry, 2nd, p.133.
117. MANCINI G. and all. (1963).
A single-radial diffusion method for immunological quantitation of proteins.
In : Protides of the biological Fluids. H. Peeters, Editor.Elsevier Scientific Publishing Company. New York, 370-73.
118. MAYER M.M. (1967).
Nomenclature and reaction mechanism of the complement system.
In : H. Peeters, Protides of the biological fluids, Proc. 15 th. Colloquium.
119. MILLER J.A., MAYER MM. (1968).
On the clivage of C2 by C1a : immunological and physical comparisons of C2a^d and C2a/i.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., U.S.A., 129, 127.
120. MULLER-EBERHARD H.J. (1971).
Biochemistry of complement.
Prog. Immunol. 553-65.
121. MAYER M.M. (1975).
The complement system.
Am. Sc., 54-66
122. NILSSON S.E. (1964).
Nine cases of hereditary and non-hereditary periodic diseases.
Acta Med. Scand., 175,341-6.
123. NELSON R.A., Jr. (1967).
Protein of complement system and their biological function.
In : H.Peeters, Protides of the biological Fluids, Proc. 15th, Colloquium.

124. OSLER W. (1888).
Hereditary angioneurotic edema.
Am. J. Med. Sci., 95, 362.
125. OSLER W. (1904).
On the surgical importance of the visceral crises in the erythema group of skin diseases.
J. Med. Sc., 127, 715.
126. OGSTON D., OGSTON C.M., RATNOFF O.D., and all. (1969).
Studies on a complex mechanism for the activation of plasminogen by kaolin and by chloroform : The participation of Hageman factor and additional cofactors.
J. Clin. Invest., 48, 1786-1801.
127. OWEN R.N. (1969).
Treatment of familial angioedema.
The Lancet, 1, 574.
128. OHELA K., and all. (1973).
Hereditary angioneurotic edema. Genealogical and immunological studies.
Ann. Clin. Res., 5, 174-80.
129. OSTERLAND C.K., and all. (1975).
Inherited C2 deficiency and systemic lupus erythematosus : studies on a family.
Ann. Intern. Med., 82, (3), 323-28.
130. PILLMER L., RATNOFF O.D., BLUM L., and all. (1953).
The inactivation of complement and its components by plasmin.
J. Exp. Med., 97, 573.
131. PENSKY J., LEVY L.R., LEPOW I.H. (1961).
Partial purification of a serum inhibitor of C1 esterase.
J. Biol. Chem., 236, 1674.
132. PENSKY J., SCHWICK H. (1969).
Human serum inhibitor of C1 esterase : identity with alpha2 neuraminoglycoprotein.
Science, 163, 698.

133. PICKERING R.J., KELLY J.R. GOOD R.A., GEWURZ H. (1969).
Replacement therapy in hereditary angioedema. Successful treatment of two patients with fresh frozen plasma.
The Lancet, 1, 326-30.
134. PELTIER A. (1972).
Le système complémentaire.
Path. Biol., 20, 1013-39.
135. PICKERING R.J., MICHAEL A.F., HERDMAN R.C., GOOD R.A., GEWURZ H. (1971).
The complement system in chronic glomerulonephritis : three newly associated aberrations.
J. Pediatrics, 78, (1), 30-43.
136. RATTNOFF O.D., LEPOW I.H. (1957).
Some properties of an esterase derived from preparations of the first component of complement.
J. Exp. Med., 106, 327.
137. RAPP H.J., BORSOS T. (1963).
Complement and hemolysis.
Science, U.S.A., 141, 738.
138. RATTNOFF O.D., MILES A.A. (1964).
The induction of permeability-increasing activity in human plasma by activated Hageman factor.
Brit. J. Exper. Pathol., 45, 328.
139. ROSEN F.S., CHARACHE P., PENSKY J., DONALDSON V. (1965).
Hereditary angioneurotic edema : two genetic variants.
Science. 148, 957-8.
140. RATTNOFF O.D., NAFF G.B. (1967).
The conversion of C1s to esterase by plasmin and trypsin.
J. Exper. Med., U.S.A., 125, 337-58.
141. RUDDY S., and all. (1967).
Complement component levels in hereditary angioneurotic edema and isolated C2 deficiency in man.
J. Immunol., 99, 1162.

142. RUDDY S., AUSTEN K.F. (1967).

Stoichiometric assay for fourth component of complement in whole serum using EACIagp and functionally pure human second component.

J. Immunol., 99, 1160.

143. RUDDY S., GIGLI I., SHEFFER A.L., AUSTEN K.F. (1967).

The laboratory diagnosis of hereditary angioedema.

In : Allergology Proc. 6 th Congr. Intern. Ass. Allerg., Montreal, 162, 351.

144. RATTNOFF O.D. PENSKE J., OGSTON D., NAFF G.B. (1969).

The inhibition of plasmin, plasma kallikrein, plasma permeability factor, and the C1r sub-component of the first component of complement by serum C1 esterase inhibitor.

J. Exper. Med., U.S.A., 129, 315.

145. ROSEN F.S. and all. (1969).

" The neurotic edema ".

New Eng. J. Med., 2₀, 1356-7.

146. ROSEN F.S., ALPER C.A., PENSKE J., KLEMPERER M.R., DONALDSON V. (1971).

Genetically determined heterogeneity of the C1 esterase inhibitor in patients with hereditary angioneurotic edema.

J. Clin. Invest., 50, 214-49.

147. RUDDY S. AUSTEN K.F. (1971).

Inherited abnormalities of the complement system in man.

The metabolic Basis of Inherited Diseases, 3 rd ed. Stanbury J.R., WYNGAARDEN J.R., FREDERICKSON D.S.

148. RUDDY S., GIGLI I., AUSTEN K.F. (1972).

The complement system of man.

New Eng. J. Med., 287, 489-545.

149. RUDDY S., AUSTEN K.F. (1972).

Natural control mechanisms of the complement system.

Biological Activities of Complement, Basel, Karger S., 13-26.

150. RUBIN B.L., and all. (1974).

Angioneurotic edema of the tongue and floor of the mouth.

Oral Surg., 38, (5), 710-13.

151. ROBINSON J.A., and all. (1975).
Endotoxin, prekallikrein, complement and systemic vascular resistance. Sequential measurements in man.
Am. J. Med., 59 (1), 61-7.
152. SCHEIDEGGER J.J. (1955).
Une microméthode de l'immunoélectrophorèse.
Int. Arch. Allergy, 7, 103.
153. SPAULDING W.B. (1960).
Methyltestosterone therapy for hereditary episodic edema.
Ann. Intern. Med., 53, 739.
154. SIBOO R., and all. (1965).
Studies on purified C1 esterase and hereditary angioneurotic edema sera by combined electrophoresis and immun hemolysis.
155. SCHULZE H.E. HEREMANS J.F. (1966).
The molecular biology of serum proteins.
Vol. 1. Elsevier Publ., 481 pp.
156. SCHOELZEL E.P. (1968).
Hereditary angioneurotic edema. Presentation of a case.
Ann Allerg., 26, 607-11.
157. SUN-CHIK FONG J., GOOD R.A., GEWURZ H. (1970).
A simple diagnostic test for hereditary angioneurotic edema.
J. Lab. Clin. Med., 76, 836-44.
158. SHEFFER A.L., and all. (1971).
Histopathological and ultrastructural observation on tissues from patients with hereditary angioneurotic edema.
J. Allergy, 47, 292-98.
159. SUSSMAN M., and all. (1971).
Laboratory observations of Hereditary angioneurotic edema and its treatment.
J. Pathol., 104, 71.

160. SHEFFER A.L., AUSTEN K.F., ROSEN F.S. (1972).
Tranexamic acid therapy in hereditary angioneurotic edema.
New Eng. J. Med., 287, 452-4.

161. SHEFFER A.L. and all. (1973).
Urticaria and angioedema.
Postgrad. Med., 54, 81-8.

162. SOBEL A., MARCEL A., LAGRUE G. (1974).
Complement, hémostase et kinines. Inter-relations et rôle dans l'inflammation.
Sem. Hôp. Paris, 50, (8), 549-56.

163. STARR J.C., and all. (1974).
Erythema marginatum preceeding hereditary angioedema.
J. Allergy Clin. Immunol., 53, 352-5.

164. SOTER N.A., and all. (1975).
Inhibition by epsilon amino-caproic acid of the activation of the first component of the complement system.
I. Immunol., 114, (3), 928-32.

165. TRIGG J.W. (1961).
Hereditary angioneurotic edema.
Report of a case with gastro-intestinal manifestations.
New Eng. J. Med., 264, 761.

166. THORVALDSON S., SEDLACK R., GLEICH G., RUDDY S. (1969).
Angioneurotic edema and deficiency of C1 esterase inhibitor in a 61 year old woman.
Ann. Intern. Med., 71, 353-57.

167. THIVOLET J. (1975).
Oedème de Quincke
Concours médical, 97, (2), 192-99.

168. WEBSTER M.E., RATTNOFF O.D. (1961).
Role of Hageman factor in the activation of vasodilator activity in human plasma.
Nature, G.B., 192, 180.

169. WILNER G.D., NOSSEL H.L. LEROY E.C. (1968).

Activation of Hageman factor by collagen.

J. Clin. Invest., 47, 2608-15.

170. WEBB F.W., and all. (1970).

Hereditary angioedema.

Proc. Roy. Soc. Med., 62, 281-2.

Table des matières

	Pages
HISTORIQUE	1
ETUDE CLINIQUE	4
PHYSIOPATHOLOGIE	
- Historique	18
- Rappel sur les systèmes complément et Properdine, Inter- relations des systèmes entre eux	19
- Théories actuelles sur l'O.A.H.	39
- Autres mécanismes	46
- Aspects microscopiques et histologiques	47
- Déficits congénitaux du système complément et GNC	48
- Essai de synthèse	51
ETUDE SEROLOGIQUE DE L'O.A.H.....	53
PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES	62
CONCLUSIONS	79
BIBLIOGRAPHIE	81

